

ANNÉE 1939

THÈSE

N° 703

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

ANDRÉ Marcel Georges

Né le 29 Septembre 1908

à Villeneuve-l'Archevêque (Yonne)

**QUELQUES APPLICATIONS
DERMIQUES ET TRANSDERMIQUES
DE L'INSULINE**

Président : M. LOEPER, Professeur

GEORGES FRÈRE

15, RUE DE LA PAIX, TOURCOING

1939

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

ANDRÉ Marcel Georges

Né le 29 Septembre 1908

à Villeneuve-l'Archevêque (Yonne)

**QUELQUES APPLICATIONS
DERMIQUES ET TRANSDERMIQUES
DE L'INSULINE**

Président : M. LOEPER, Professeur

GEORGES FRÈRE

15, RUE DE LA PAIX, TOURCOING

1939

I. PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET
Physique médicale	STROHL
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LÉVY-SOLAL
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance Médico-sociale	N...
	HAZARD.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIÉ.
	VERNE.

II. AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE	Pathologie chirurgicale
BARIÉTY	Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri) .	Pathologie médicale
BERNARD (Etienne).	Pathologie médicale.
BESANÇON (Justin)	Hydrologie.
BOULIN	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHEVALLIER . . .	Pathologie médicale.
COSTE	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique.
FEY	Urologie.
FUNCK	Pathologie chirurgicale
GALLIARD	Parasitologie.
GASTINEL	Bactériologie.
DE GAUDART D'ALLAINES .	Pathologie chirurgicale.
GAYET	Physiologie.
DE GENNES	Pathologie médicale.
GIROUD	Histologie.
HAGUENAU	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
HUGUENIN	Anatomie pathologique.
JOANNON	Hygiène
LACOMME	Obstétrique.

MM.

LANTUÉJOUL . . .	Obstétrique.
LAROCHE (Guy) . .	Pathologie médicale.
LAVIER	Parasitologie.
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
Mlle J. LÉVY . . .	Pharmacologie.
LÉVY-VALENSI . . .	Neurologie et Psychiatrie.
MÉNÉGAUX	Pathologie chirurgicale
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET . . .	Pathologie chirurgicale
MOUQUIN	Pathologie médicale.
PETIT-DUTAILLIS . .	Pathologie chirurgicale.
PIÉDELIÈVRE . . .	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RENARD	Ophtalmologie.
RICHET	Physiologie.
SÉNÈQUE	Pathologie chirurgicale.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT . .	Physiologie.
GUÉNIOT	Obstétrique.
HEITZ-BOYER . . .	Pathologie chirurgicale.

MM.

LARDENNOIS . . .	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER	Obstétrique.
NEVEU-LEMAIRE . .	Parasitologie.
SCHWARTZ	Pathologie chirurgicale
VAUDESCAL	Obstétrique.

IV. AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

MM.		MM.	
ALAJOUANINE	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
AUBERTIN . . .		BROCQ	
BRULÉ		CADENAT . . .	
CHABROL . . .		GATELLIER . .	
DONZELOT . . .		MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		VELTER	
Pasteur VALÉRY- RADOT			
SÉZARY			

MM	
ECALLE	} Clinique obstétricale.
METZGER . . .	

V. CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

MONSIEUR GEORGES ANDRE

mort pour la France le 7 janvier 1915

A MON FILS

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. LOEPER

Commandeur de la Légion d'Honneur

*Qui a bien voulu nous faire le grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.*

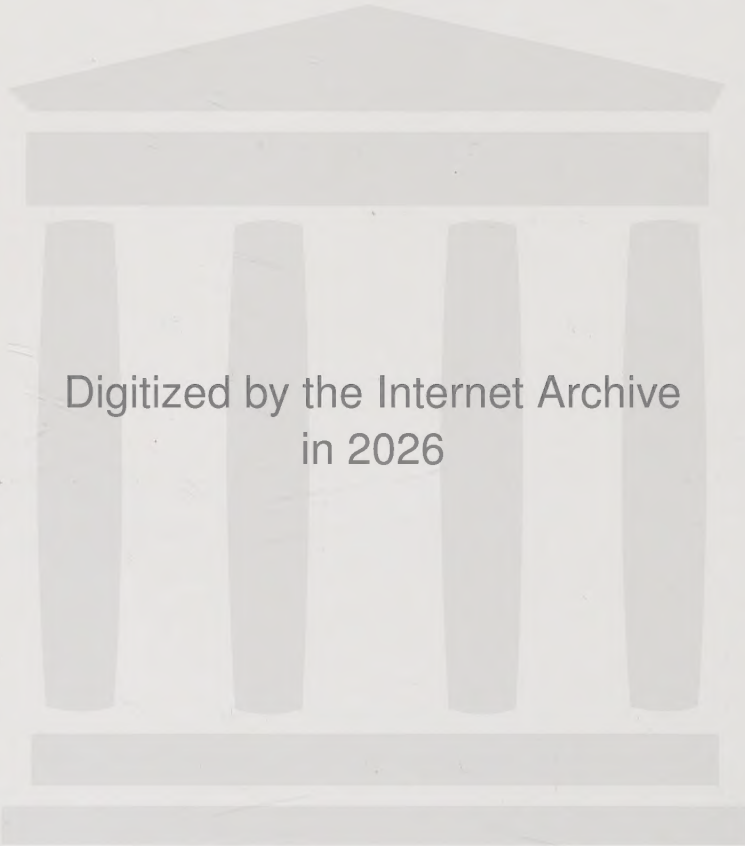
En témoignage de notre profonde reconnaissance.

AU DOCTEUR GEORGES THAIS

Chevalier de la Légion d'Honneur

A MONSIEUR A. PLEDEL

Pharmacien, Ingénieur-Chimiste



Digitized by the Internet Archive
in 2026

PRÉAMBULE

Après la découverte, en novembre 1921, de l'insuline, par Banting et Best, une pléiade de chercheurs, dans le monde entier, ont étudié le mode d'emploi et les applications thérapeutiques de cette précieuse hormone. Banting et Best, évidemment, ne disposaient que de celle qu'ils isolaient eux-mêmes, d'où rareté, fatigue et perte de temps; après avoir constaté que leur extrait abaissait la glycémie du chien dépancréaté, aussi bien par la voie gastrique que par la voie intraveineuse, ils préférèrent cette dernière qui, au point de vue expérimental, donne des résultats plus rapides et plus frappants.

Mais au point de vue clinique, de nombreux auteurs ne se sont pas contentés de cet emploi simpliste et un peu brutal et l'on a recherché d'autres voies d'introduction de l'insuline.

1° Tout le monde est d'accord que dans le coma diabétique, l'indication est formelle : il faut agir fort et vite. Donc, par voie rapide, injection intraveineuse, à dose élevée, répétée aussi souvent que nécessaire.

2° Mais en dehors de ces cas extrêmes et, somme toute, assez rares maintenant, que représente le coma diabétique, il existe nombre de diabètes graves, avec tendance marquée à l'acidose, justiciables dès lors d'un traitement continu et à fortes doses d'insuline. Ces unités d'insuline qui devront être administrées régulièrement et en nombre élevé, afin de maintenir la glycémie du malade à un taux assez bas pour éviter des complications graves, le seront par voie sous-cutanée, quotidiennement et sous le contrôle constant du laboratoire : dosages du sucre sanguin, urinaire, et recherches des corps cétoniques.

3° Depuis quelques années, reprenant d'ailleurs une idée première de Banting et Best et afin d'éviter les multiples et parfois graves inconvénients des piqûres, des médecins ont cherché à faire prendre à leurs malades l'insuline *per os*. Cette méthode, qui donne de légitimes succès dans les diabètes moyens et légers, ainsi que dans les autres emplois de l'insuline, a été définitivement mise au point par Fernet, Christensen et leurs collaborateurs. La thèse de Thais résume clairement les

travaux qui ont été faits sur cette question, dans le monde entier; nous y ajouterons la communication faite en mai 1938 par le Professeur Bethoux, de Grenoble.

4° Thor Stevenson pensa, lui, à une possibilité d'absorption de l'insuline par la muqueuse rectale, en la préparant en milieu acide afin d'éviter une neutralisation éventuelle par le contenu de l'intestin; ce milieu acide jouerait le rôle de substance tampon.

Les premières expériences, tentées sur des souris, ne donnèrent aucun résultat. Murlin, Groug, Gibbs et Stokes, faisant la même tentative, en milieu alcalin cette fois, n'en tirèrent à leur tour que des échecs. L'idée fut ensuite reprise par Marcel Labbé, en collaboration avec Népveux et P. Forsans. Ces auteurs n'arrivèrent qu'aux mêmes résultats négatifs, par l'utilisation de suppositoires à l'insuline.

« Les injections d'insuline, disent-ils, ont toujours, malgré les « repas, abaissé la glycémie dans les cas de diabète grave, où nous les « avons utilisées, dans la proportion de 22 à 75 %. Par contre, les « suppositoires, bien qu'introduisant une double dose d'insuline, n'ont « exercé aucun effet sur la glycémie.

« Nos résultats nous permettent de conclure que l'insuline intro- « duite en suppositoires est inefficace; elle n'agit ni sur la glycémie, « ni sur la glycosurie, ni sur l'acidose. Cette forme thérapeutique doit « donc être abandonnée, à moins que l'on ne trouve un moyen pour « protéger l'insuline contre l'action destructive des ferments intesti- « naux. »

5° Reprenant la méthode tentée par Gjerst, Mendel, Wittgenstein, Wolfenstein et Stelten, L. Blum publia quelques observations sur l'administration de l'insuline par la voie perlinguale. Il étalait sur la langue du sujet 10 mmgr. de chlorydrate d'insuline. Il a obtenu ainsi en 3 heures chez le non-diabétique, un abaissement de la glycémie, une fois de 0,85 à 0,62, une autre fois de 1,80 à 0,95.

Les meilleurs résultats furent obtenus au moyen de chlorhydrate d'insuline préparé d'après Dudley, avec une action plus prolongée si le chlorhydrate est plus soluble. Cette introduction perlinguale nécessiterait d'après Blum des doses deux à trois fois plus fortes de chlorhydrate d'insuline et huit fois plus fortes d'insuline. Mais ses effets parurent bientôt inconstants :

Chez un diabétique grave :

Insuline soluble	}	9 h. 40	17 gr.
		15 h. 30	0 gr.
		23 heures	5 gr.
Insuline peu soluble	}	12 heures	25 gr.
		17 h. 15	38 gr.
		24 heures	35 gr.

6° De leur côté, Mauriac et Gandy, Laqueur et Grevenstuck cherchèrent une administration par injection trachéale; leur conclusion est la suivante : « La multiplicité des injections le plus souvent biquotidiennes, a vite fait de fatiguer les malades. Robatschek (*Médec. Klin.*, 1925, n° 7) a montré que l'insuline pulvérisée et prise par inhalation est efficace tant chez l'homme que chez le lapin.

« Mais il faut des doses élevées (40 unités chez le lapin, un peu moins chez l'homme) pour obtenir l'hypoglycémie. Les travaux de Laqueur et Grevenstuck, d'Amsterdam (*Klin. Wochenschr.*, n° 28, 1924) tendent à prouver que les résultats obtenus par l'insuline introduite chez le lapin dans la trachée par injection ou dans la lumière trachéale mise à découvert sont comparables à ceux qui sont obtenus par l'introduction sous-cutanée.

« Mauriac et Gandy ont tenté cette introduction soit par ponction de la trachée, soit en injectant le produit dans la glotte à l'aide d'une canule courbe passant par la bouche, parce qu'ils estimaient que les injections faites après dénudation de la trachée au bistouri sont faussées à l'origine du fait des réactions provoquées chez l'animal par le traumatisme. Ils tendent à admettre l'équivalence des résultats obtenus par cette voie et de ceux que donnait l'introduction classique. Mais, disent-ils, les résultats semblent cependant moins constants, moins réguliers. Ils expliquent le fait par la déperdition de l'élément actif dans le chemin relativement long à parcourir pour que le liquide parvienne de la glotte aux alvéoles pulmonaires, champ d'hématose. Leur conclusion indique cependant que ce mode d'introduction permettrait d'interrompre momentanément les piqûres chez les malades aux tissus endoloris et meurtris. »

7° Un intérêt de laboratoire préside aux expériences de Nitzescu qui injecta l'insuline dans les espaces sous-arachnoïdiens.

Sous anesthésie, chez un animal à jeun depuis la veille, la tête bien fléchie, on pénètre avec une aiguille fine dans l'espace arachnoïdien, par le ligament occipito-atloïdien, à travers la peau, ou mieux après incision de 1 centimètre sur la ligne médiane au-dessous de l'épine occipitale.

Dose à peu près : 1 milligramme par kilo de poids.

Voici les résultats obtenus :

5 chiens : glycémie non abaissée;

3 chiens : glycémie très légèrement abaissée de 10 à 18 %.

3 chiens : glycémie abaissée de 20 à 30 %.

1 chien : glycémie abaissée de 49 %.

Tandis que chez tous, des injections cutanées avaient, quelques jours après, abaissé la glycémie de 40 à 70 %.

De plus, l'hypo-glycémie après injections sous-arachnoïdiennes ne se produit que vers la quatorzième ou la quinzième heure, elle est donc retardée. On pourrait peut-être évoquer, pour expliquer ce retard, une réaction possible de la glande pituitaire.

Les quatre derniers modes d'introduction : rectale, perlinguale, trachéale, sous-arachnoïdienne, se sont jusqu'à présent montrés très inconstants dans leurs résultats, sinon inopérants. Ils ont en outre l'inconvénient d'être assez peu praticables.

La dernière méthode d'application de l'insuline que nous exposerons semble par contre s'adapter parfaitement à certains cas d'hypo-insulinisme et être toujours facile à réaliser : c'est la voie percutanée.

Cette méthode est basée sur les qualités d'absorption de la peau, connues depuis très longtemps, comme en fait foi la vieille thérapeutique par les frictions au mercure.

Cette tentative de pénétration de la peau par l'insuline intéressa les chercheurs dès l'introduction de celle-ci en thérapeutique.

Ce qui séduisait alors les chercheurs, et ce qui fait encore maintenant l'intérêt de cette méthode, c'est, d'une part, la facilité d'application par le malade lui-même, d'une médication qui doit être répétée tous les jours. D'autre part, comme on avait eu, au début de l'application de l'insuline par voie sous-cutanée, quelques accidents graves d'hypo-glycémie brutale avec coma, la pommade, par son action évidemment lente et sans choc, gardait une innocuité générale appréciable et à rechercher.

Nous ne parlons pas ici de l'accident banal et quelquefois grave que représente l'abcès après une piqûre intra-musculaire ou sous-cutanée, avec sa collection de pus profondément placée, difficile à drainer et sa plaie si délicate à cicatriser en terrain diabétique. La voie percutanée est donc en même temps que d'accès immédiat, une assurance d'innocuité locale. Enfin, étant donné le prix élevé de l'insuline et de sa préparation en ampoules injectables, l'utilisation de la pommade présenterait une grosse économie dans le coût du traitement.

Notre but, dans ce travail, sera de rechercher les différents effets de l'insuline par la voie percutanée. Nous classerons ces effets en deux sortes :

1° Généraux, c'est-à-dire, action sur la glycémie, avec abaissement de celle-ci.

2° Locaux. Ces effets locaux feront l'objet de deux chapitres :

a) l'action de l'insuline en application percutanée sur les ulcères variqueux et les plaies atones :

b) son action sur les cancers eutanés et les cancroïdes.

Les travaux que nous avons réunis portent tous sur des applications de l'insuline sous forme de pommade, à l'exception de ceux de Burgen et Campbell, qui employèrent l'insuline en solution gommeuse pour obtenir une absorption retardée et par suite une action plus prolongée ; ces deux auteurs n'arrivèrent pas à des résultats intéressants. Tout autres furent ceux obtenus avec les pommades à l'insuline.

CHAPITRE PREMIER

EFFETS GÉNÉRAUX

En 1923, le premier, Telfer montra qu'il était possible de faire pénétrer l'insuline par voie percutanée (*Brit. Med. Journ.*, 1923, p. 715).

Dans ses expériences sur le lapin, il frictionnait la peau rasée de l'abdomen avec une pommade à base de lanoline à laquelle on avait incorporé une certaine quantité d'insuline; Telfer obtint ainsi un abaissement de la glycémie qui dura environ douze heures, atteignant jusqu'à 0 gr. 27 par litre, mais, pour cela, il dut employer une quantité d'insuline beaucoup plus importante que celle qui aurait été nécessaire par la voie hypodermique (5 fois plus environ).

En 1924, Wallgren (*Upsala Läkareförenings Förhandlingar*, 15 janvier 1924, p. 57) publie le résultat de ses essais avec une pommade à l'insuline.

Ces essais ont indiscutablement prouvé qu'il y avait là une méthode applicable.

Wallgren procède par frictions sur la poitrine après un nettoyage minutieux de la peau. Il a traité de cette façon des enfants sains et d'autres diabétiques, âgés de un an jusqu'à quinze ans; il les frictionnait avec un mélange d'insuline et de lanoline; puis pendant six heures, il suivait la courbe de leur glycémie; chez sept enfants, il obtint les moyennes suivantes de glucose par litre :

0 gr. 88, 0 gr. 84, 0 gr. 80, 0 gr. 77, 0 gr. 75, 0 gr. 65, 0 gr. 61; le lendemain matin, la glycémie était remontée 0 gr. 85. L'un des enfants eut, après six heures, une indubitable manifestation d'hypoglycémie.

Chez les enfants non diabétiques, Wallgren obtint un abaissement de la glycémie d'autant plus marqué que l'enfant était plus jeune. Il rapporte également l'observation d'une fillette de trois ans, atteinte de diabète grave, chez laquelle les frictions à la pommade furent combinées avec des injections sous-cutanées. L'on vit ainsi disparaître la glycosurie en même temps que la glycémie redevenait normale.

Le même Wallgren énonce la conclusion de ses expériences (*Münchener Medizinische Wochenschrift*, vol. LXXI, S. 10) de la manière suivante :

« Il est évident que l'insuline est facilement résorbée par la peau saine. Les nourrissons réagissent plus promptement que les autres enfants. Cependant, étant donné que le dosage de l'insuline appliquée par frictions est très incertain et qu'il faut à peu près une quantité dix fois plus grande pour une friction que pour une injection, cette manière d'application n'a pas d'importance pratique; elle a plutôt l'intérêt d'une expérience de physiologie. »

Lauritzen, de Copenhague, conclut de la même façon (in : *Diabetesbehandlung ohne und mit insulin*, Klinische Wochenschrift IV, 24 déc. 1925, p. 2494).

« Dans quelques cas j'ai essayé l'application percutanée de l'insuline (sous forme de pommade) et j'ai obtenu une réaction qui se manifestait plus tard et subsistait plus longtemps qu'après l'injection; cependant, comme il faut employer de très grandes quantités d'insuline, pour obtenir l'effet voulu, cette méthode est très coûteuse ».

En 1928, Ghesquier, de Lille, publie sous forme de thèse de doctorat le résultat de ses recherches et de celles de son professeur Legrand sur l'action de l'insuline par la voie percutanée chez des diabétiques. Il cite sept observations intéressantes que nous reproduisons à la fin de ce chapitre et il en tire les conclusions suivantes :

Trois faits sont à retenir :

1° Une amélioration rapide de l'état général, qui se traduit, du côté de la nutrition, par l'arrêt de l'amaigrissement et l'augmentation du poids. Disparition de la sensation de fatigue, d'asthénie, signe que l'on observe chez tous les cétoniques et surtout dans le diabète. Disparition des douleurs, des névralgies tenaces, rebelles, variables, de ces douleurs rhumatoïdes si fréquentes chez les diabétiques. Amélioration des signes sensoriels, oculaires et auriculaires, dont tous ces malades se plaignent. Cette action sur l'état général est précoce, rapide; c'est ce qu'apprécient le plus les diabétiques, qui la signalent dès le début du traitement.

L'insuline introduite par la peau agit donc de suite en produisant une action eutrophique sur la santé du malade.

2° Baisse sensible de la glycosurie et disparition de l'acétonurie et de la diacéturie. Cette baisse de la glycosurie est variable en intensité et en rapidité. Mais elle est constante et s'est maintenue tant que régime et traitement ont été observés. Dans certains cas même, sous l'influence du traitement, la glycosurie a complètement disparu et s'est maintenue telle. Seule, une malade montra, en fin de traitement un retour à une dose de sucre considérable.

Mais cette élévation de la glycosurie était due à un écart de régime très important, alors que jusque-là, la malade avait suivi son régime avec attention. L'acétonurie et la diacéturie sont également influencées.

Donc l'insuline introduite par la voie percutanée a une action sur la glycosurie.

3° La glycémie a baissé dans tous les cas et dans des conditions parfois remarquables. Une seule observation montre après traitement une élévation de la glycémie. Ce fait a paru inexplicable à l'auteur, étant en discordance avec l'amélioration de l'état de santé du malade et la disparition de la glycosurie. Mais dans 6 cas sur 7, l'action de la médication sur la glycémie fut sensible.

Donc, la méthode percutanée d'introduction de l'insuline provoque un abaissement de la glycémie.

Voici les observations du Docteur Ghesquier et du Professeur Legrand :

OBSERVATION I. — L. M..., âgée de 66 ans, entrée à l'Hospice Général (P^r R. Legrand), le 5 février 1928. Glycémie : 0,36 % ; glycosurie : 110 gr. par vingt-quatre heures. De grosses déformations de rhumatisme chronique au niveau des membres supérieurs et inférieurs. Coude et genou droits sont ankylosés en flexion. Les mains sont déformées, les articulations inter-phalangiennes en extension. La peau est sèche et squameuse.

Le traitement aux frictions quotidiennes de pommade à l'insuline fut commencé en février 1928 et continué sans interruption jusqu'au 4 juin 1928. Sous son influence, la glycémie diminue à 0,16 %, la glycosurie à 8 grammes par vingt-quatre heures. On voit disparaître les douleurs, s'atténuer les symptômes sensoriels et surtout, on voit s'améliorer de façon tout à fait remarquable les déformations du rhumatisme chronique. La malade arrive à manger seule, à se coiffer elle-même, à faire de nombreux mouvements qu'elle ne pouvait même pas ébaucher auparavant.

OBSERVATION II. — M^{me} L..., âgée de 45 ans environ. Glycémie : 0,30 % ; glycosurie : 227 gr. par jour.

Régime habituel du diabète avec 200 gr. de pommes de terre ou 100 gr. de riz autorisés par jour. Frictions quotidiennes prolongées avec 3 gr. de pommade à l'insuline, soit 15 unités cliniques, sur les lombes, après savonnage. Après quinze jours de traitement, la glycosurie est tombée à 20 gr. par jour et, après une autre quinzaine, à 11 gr. Amélioration du régime, pain plus riche, fruits, continuation des frictions. Au bout de quatre mois : glycémie, 0,11 % ; glycosurie à 2 gr. en vingt-quatre heures. Ni acétone, ni acide diacétique. Plus de douleur, plus de fatigue. Plus rien des troubles vasomoteurs fréquents. La malade se trouve bien.

OBSERVATION III. — M. B..., industriel. Glycosurie : 174 gr. par jour, avec 1 gr. 6 d'acétone et d'acide diacétique ; glycémie à 0,25 %.

Deux frictions par jour avec 3 gr. d'insuline-pommade à 5 unités, soit 30 unités par jour. Ce traitement est suivi un mois.

Le 16 juin, le malade revient, se trouve beaucoup mieux, a grossi, sa soif est fortement diminuée. Il n'est plus fatigué et peut s'occuper de ses affaires. Glycémie : 0,18 % ; glycosurie : 15 gr. par jour ; acétone et acide diacétique : 0 gr. 15.

OBSERVATION IV. — M. C. G..., forgeron, de petite taille, fort corpulent. Se plaint d'une frigidité génitale absolue. Amaigrissement de 14 kilos en quelques semaines, avec une soif vive. Glycosurie : 54 gr. par jour.

Régime ordinaire avec 200 gr. de pommes de terre ou 100 gr. de riz par jour, pain de gluten. Deux frictions par jour sur la région lombaire avec 3 gr. de pommade à l'insuline, ce qui représente 30 unités par jour. Après quelques jours : glycosurie : 11 gr. par jour; pas d'acétone; pas d'acide diacétique; glycémie à 0,19 %. Amélioration du régime. Continuation du traitement à raison d'une friction par jour; après six semaines, aucune trace de glucose, glycémie à 0,10 %. Le malade a repris plusieurs kilos et est surtout flatté d'avoir retrouvé son énergie sexuelle.

OBSERVATION V. — M. D..., de Lille, âgé de 47 ans, cuisinier, petit, maigre. Glycémie : 0,33 %; glucosurie : 154 gr. par jour; pas d'acétone, ni d'acide diacétique.

Régime ordinaire du diabétique et deux frictions de la même pommade à l'insuline par jour. Après quinze jours, le malade est beaucoup mieux, il a grossi de 1 kilo, il a repris des forces et demande à recommencer son travail. Glycosurie : 58 gr. par jour. Le traitement prescrit est continué.

OBSERVATION VI. — M. M... est soigné pour diabète depuis trois ans. Diabète léger. Glycosurie : 20 gr. par jour; ni acétone, ni acide diacétique.

Régime mixte, peu riche en viande, et comportant une certaine tolérance vis-à-vis des hydrates de carbone. Frictions quotidiennes à l'insuline comme ci-dessus. Après sept semaines de traitement, le malade se sent mieux, est moins dyspnéique; le sucre urinaire est complètement disparu.

OBSERVATION VII. — M^{me} L..., âgée de 73 ans. Glycémie : 0,43 %; glycosurie : 66 gr. par jour.

Soumise au régime et à la médication antiglycosurique habituelle, sa glycémie s'abaisse rapidement à 0,13 % et la glycosurie à 20 gr. La malade ne se plia que d'une façon très variable au repos et à la médication prescrite. Analyse du 5 juin : 80 gr. de sucre par vingt-quatre heures; glycémie : 0,29 %.

La malade est mise alors à un régime peu riche en aliments azotés et très tolérant au point de vue hydrates de carbone. On lui prescrit en même temps deux frictions par jour de pommade à l'insuline, sans autre médication.

Sous cette influence, une amélioration notable se produit dans l'état général de la malade. Après quinze jours de traitement, la glycémie est de 0,21 %, la glycosurie de 34 gr. par jour. La malade se sent plus forte, présente un meilleur appétit et voit s'atténuer toutes les douleurs vagues qu'elle éprouvait.

Aussi, Ghesquier conclut que :

A) L'insuline introduite dans l'organisme à travers la peau, par la méthode des frictions a une action certaine qui se traduit par l'amélioration de l'état général, la baisse ou la disparition de la glycosurie et la baisse de la glycémie.

B) Cette méthode est indiquée dans les diabètes légers, complications légères du diabète, diabètes moyens avec coefficient d'assimilation bas, diabètes graves (associée ou alternée avec la voie hypodermique) et dans les indications non diabétiques de l'insuline.

C) Son emploi isolé est toujours formellement contre-indiqué dans les diabètes graves consomptifs et les complications graves du diabète. L'emploi de pommade à l'insuline ne peut avoir dans ces cas qu'un rôle adjuvant tout à fait secondaire. Mais la méthode n'a pas d'autre contre-indication et peut être associée à toute autre thérapeutique. Elle ne présente aucun inconvénient et ne donne pas de manifestation d'hypoglycémie.

CHAPITRE II

EFFETS LOCAUX

I^{re} Partie : ULCÈRES ET PLAIES ATONES

A) Observations d'ulcères de jambe

La méthode instituée dès 1924 par le Professeur Pautrier et ses collaborateurs pour le traitement des ulcères variqueux avec la pommade à l'insuline fit rapidement école.

Et voici une belle observation type que nous avons relevée dans le *Bulletin de la Réunion Dermatologique de Strasbourg* :

En 1926, le Professeur Pautrier et sa collaboratrice, M^{me} Alice Ulmo communiquaient à cette société le succès thérapeutique remarquable qu'ils avaient obtenu en traitant des ulcères de jambe avec de la pommade à l'insuline. Ils cicatrisèrent entièrement en vingt jours, trois ulcères datant de 14 ans et dont l'un avait les dimensions d'une paume de main, chez une malade non diabétique mais avec une légère hyperglycémie (1,20 p. 1,000).

OBSERVATION. — M^{me} Fal.....sch Mad., 64 ans.

Antécédents héréditaires : père mort à 85 ans, a souffert d'ulcères des jambes pendant longtemps; mère morte à 63 ans, a eu trois hémoptysies; deux frères en bonne santé; un frère et une sœur morts à 60 et 30 ans, de cause inconnue.

Antécédents personnels : le mari a 65 ans, s.p.; deux filles, dont l'une, âgée de 28 ans, a déjà des ulcères de jambe; trois fils morts : l'un à la guerre, un deuxième à 2 ans, de grippe, un troisième à 9 jours, de tétanos.

A l'époque de la ménopause, il y a quatorze ans, la malade a eu une phlébite et depuis cette époque elle souffre d'ulcères de jambe.

Etat le 21 octobre 1927 : actuellement, la malade se présente à nous avec trois ulcérations de dimensions variables, l'une sur la face interne de la jambe gauche, les deux autres sur la jambe droite.

Jambe gauche : sur la malléole interne et la couvrant juste, ulcère ayant exactement la dimension de cette apophyse, à fond grisâtre sale, répandant une odeur désagréable.

Jambe droite : sur la face interne, on voit deux ulcères, l'un siégeant sur la malléole interne comme de l'autre côté, triangulaire, de 4 centimètres de haut sur 3 centimètres de large à sa base inférieure; le second est beaucoup plus grand : 8 centimètres de haut sur 7 centimètres à sa plus grande largeur, de forme irrégulière; il occupe la presque totalité de la face interne du tiers inférieur de la jambe.

Les trois ulcères siègent sur une large zone brunâtre-rougeâtre, débordant tout autour d'au moins 4 centimètres; cette zone est manifestement une région insuffisamment nourrie par les vaisseaux sous-jacents.

Les ulcères sont le siège de vives douleurs. Nulle part on ne note d'adhérence anormale en profondeur.

Hecht-Bauer : négatif.

Bordet-Wassermann : négatif.

Glycémie : 1,20 0/00.

Pendant trois jours, pansements au sérum physiologique à 10 0/00 de Na Cl pour nettoyer et désodoriser les plaies.

25 octobre 1927 : pommade à l'insuline sur les ulcérations, pâte de zinc autour pour protéger les tissus adjacents.

16 novembre 1927 : les trois ulcères sont complètement épidermisés et les cicatrices sont indolores.

En 1926, F. Lumière, dans sa thèse inspirée par Legueu et Chabanier, après avoir étudié les applications générales de l'insuline en chirurgie et rapporté un certain nombre de cas où la pommade à l'insuline a aidé à la cicatrisation de plaies post-opératoires chez des diabétiques, expose quelques cas traités à l'Hôpital Necker, à Paris.

La pommade employée alors avait la formule suivante :

Oxyde de zinc	-1 gr. 50
Lanoline	45 gr.
Vaseline	90 gr.
Insuline	30 cc.

L'insuline était préparée selon la méthode de Chabanier et contenait huit unités par cc.

L'on faisait des applications assez abondantes de cette pommade sur une compresse que l'on mettait directement sur la plaie.

Les résultats généraux obtenus chez la plupart des malades ont été :

- 1° La transformation des bords de l'ulcération et des tissus avoisinants qui de brunâtres deviennent roses, donnant l'impression d'une vitalité plus grande;

- 2° Diminution de la suppuration;

- 3° Aplanissement des bords bourgeonnants de la plaie.

Lumière ajoute que, outre l'emploi de pommade à l'insuline, il a tenu strictement à l'application de la méthode ambulatoire; il a

tenu à ce que tous ses malades marchent et se lèvent le plus possible et mènent pour ainsi dire une vie normale. On constatera d'ailleurs, écrit-il, que la plupart n'étaient pas hospitalisés et venaient de chez eux à l'hôpital pour suivre leur traitement. Quant aux malades d'hôpital, l'auteur a veillé à ce qu'ils soient debout le plus souvent possible. Il considère ce fait comme primordial car la plupart des ulcères de jambe, pour ne pas dire la totalité, sont grandement améliorés par le repos. Quelle que soit la médication employée, les résultats obtenus dans ces conditions ne sont nullement probants à son avis, et encore moins intéressants, car en général, les malades voient leur ulcération réapparaître dès qu'ils reprennent une vie active.

Voici les principales observations rapportées par Lumière :

OBSERVATION XVIII (obs. de Chabanier, F. Lumière et M. Lebert). — M^{lle} M. Peig..., plaie des pieds. Malade de 15 ans, diabétique depuis quatre ans, n'a suivi au début qu'un régime de restrictions.

Au mois d'août 1923. — A commencé un traitement à l'insuline. Glycémie : 2 gr. 08.

En 1924. — La glycémie est montée à 4 gr. 25.

Elle a fait à plusieurs reprises des accidents de pré-coma avec inappétence, somnolence, pouls rapide et vomissements.

Au mois d'avril 1925. — A la suite de ses accidents comateux, ses parents s'aperçoivent de l'existence de grosses cloques à la base des pieds, qu'ils prennent pour des brûlures de bouillotte.

Appelé à ce moment, nous nous rendons compte, après interrogatoire, que l'origine de ces cloques est spontanée et non pas provoquée par des brûlures.

Au pied droit : région plantaire, énorme phlyctène sur la partie interne, une autre sur la partie externe et d'autres petites sur les faces dorsales des 2^e, 3^e et 4^e orteils.

Au pied gauche : large phlyctène à la face plantaire, une autre à la racine du 5^e orteil.

Toutes ces phlyctènes, remplies de sérosité, sont très tendues et très douloureuses.

23 avril. — Les douleurs sont si intenses qu'elles empêchent le sommeil.

Nous nous décidons à une ponction au bistouri que nous renouvelons le 25 avril. Rapidement le liquide s'est écoulé, l'épiderme s'est flétri et, même dans les phlyctènes non ponctionnées, laisse place à de larges plaques de sphacèle noir bien limitées.

L'examen à ce moment permet de constater :

Sur le pied droit : une plaque sur le bord interne de 3 cm. sur 6, une autre du côté externe de 2 cm. sur 6, petites plaques sur les 2^e, 3^e et 4^e orteils, face dorsale, avec chute des ongles.

Sur le pied gauche : une grande plaque de 7 cm. sur 4, une autre à la racine du 5^e orteil, face plantaire, de la grandeur d'une pièce de 2 francs, une autre à l'extrémité du 1^{er} orteil.

Traitement. — On continue les injections d'insuline à raison de 80 unités par vingt-quatre heures, comme la malade le fait depuis 1923; localement, on applique de la pommade à l'insuline en quantité abondante que l'on renouvelle tous les jours.

4 mai. — On abrase aux ciseaux l'épiderme restant.

A la fin de mai. — Petites plaies des 2°, 3° et 4° orteils du pied droit; celles du 5° orteil du pied droit et du 1^{er} orteil du pied gauche sont cicatrisées. Les plaques de sphacèle se sont éliminées, laissant des plaies bourgeonnantes en voie de cicatrisation.

8 juin. — La plaie externe de la face plantaire du pied droit est cicatrisée.

A la fin de juin. — Toutes les plaies sont complètement guéries, laissant des cicatrices roses et souples.

La malade se lève. Le frottement des chaussures amène quelques petites phlyctènes sur les cicatrices. Pansement à la pommade d'insuline : disparition rapide.

13 juillet. — A la suite d'un port de chaussures, nouvelle apparition d'une grosse cloque qui disparaît.

Vers le 20 août. — La malade remet des souliers de manière journalière et marche normalement. Seuls quelques fourmillements dans les membres inférieurs subsistent.

Pendant toute cette période, le taux du sucre s'est maintenu entre 50 et 90 grammes par vingt-quatre heures; l'acétone, variable, existait soit abondamment, soit sous forme de traces (le 10 mai, 1 gr. 200 0/00).

Nous avons revu la malade en février 1926 : bon état général, excellent état local des pieds; elle n'a plus aucun fourmillement dans les membres inférieurs.

OBSERVATION XX. — M. Hedd., ulcères de jambe. Malade de 53 ans, entré le 14 avril 1925, dans le service de M. le Professeur Legueu, pour ulcération de la jambe droite.

Ce malade, mobilisé en 1915, présenta, à la suite de marches, des douleurs et de la fatigue de la jambe droite. Rapidement apparut une petite ulcération au niveau de la malléole interne. Evacué à l'hôpital de Creil : repos et eau d'Alibour, cicatrisation de la plaie en deux mois.

2 août 1915. — Il repart dans la Somme. Quelques jours après, réapparition de la plaie, évacuation au Havre. Oxyde de zinc et repos : cicatrisation en un mois.

En février 1925. — Ouverture de la plaie. Hospitalisé à la Charité; collargol et repos : cicatrisation en quinze jours.

Reprend son travail et, quelques jours après, réapparition de l'ulcère.

En avril 1925. — Entre à l'Hôpital Necker.

Examen du 20 avril 1925. — Homme en très bon état général, ne se plaignant que des arrêts continuels dans son travail que lui provoque sa plaie de jambe.

Cette jambe droite présente une pigmentation brônâtre avec peau lisse dans sa partie inférieure. Pas de varices apparentes, ni sur la jambe, ni sur la cuisse. Sur la malléole interne, petite ulcération de la grandeur d'une pièce de 0 fr. 50, à fond atone jaunâtre, à bord irrégulier.

Sur la partie supérieure de la jambe, lésion de pyodermite typique et existence, au niveau de la partie interne de la tête tibiale, d'une plaie en longueur d'aspect banal provoquée par le frottement du bord du pansement.

Rien à l'autre jambe.

Examen des urines. — Sucre : 0; albumine : 0; acétone : 0.

Examen du sang. — Glycémie à jeun : 0.70 0/00.

Traitement. — A partir du 20 avril, pansements tous les trois jours à la pommade d'insuline.

22 avril. — Injections d'insuline : 24 unités le matin et 24 unités le soir.
Les jours suivants : 40 unités le matin, 40 unités le soir.

8 mai. — Cicatrisation du petit ulcère malléolaire, cessation des pansements à l'insuline et des injections. On traite la pyodermite à l'eau d'Alibour et à la pommade à l'oxyde jaune.

6 juin. — Il sort de l'hôpital. Guérison de la pyodermite, l'ulcération malléolaire étant toujours cicatrisée.

Revu le 15 juin, état semblable.

Pendant toute la durée de son traitement, le malade se levait une grande partie de la matinée et toute l'après-midi, sauf l'heure réservée aux visites.

OBSERVATION XXI. — M. Moi..., cocher. Malade de 61 ans, entre le 20 avril 1925, dans le service de M. Brouardel, pour ulcères de jambe.

Dans ses antécédents, le malade ne se souvient pas de maladies.

A 33 ans, en travaillant à la Halle aux Vins, eut la jambe écrasée par un tonneau, ce qui nécessita l'amputation de la cuisse gauche.

A la jambe droite, ulcération depuis vingt ans, avec périodes de cicatrisation et d'ouverture depuis ce temps.

Actuellement. 21 avril. — Jambe droite : deux ulcères, face antéro-externe, de la grandeur d'une pièce de 2 francs, à fond jaunâtre sale, tissus avoisinants très pigmentés, avec squames épidermiques.

Examen des urines. — Albumine : 0 ; sucre : 0 ; acétone : 0.

Examen du sang. — Glycémie à jeun : 1 gr. 09.

Traitement général : injections d'insuline.

22 avril. — 40 unités dans la journée et, les jours suivants, 80 unités.

Traitement local : pansements à la pommade d'insuline.

11 mai. — Cicatrisation complète de la plaie supérieure.

20 mai. — La deuxième plaie est cicatrisée; la cicatrice de l'ulcère supérieur est rose; sur la cicatrice inférieure se trouve une petite croûte à la partie supérieure.

23 mai. — Le malade sort de l'hôpital.

Pendant tout son traitement, le malade se levait toute la matinée et l'après-midi.

Revu le malade le 15 juin 1925, puis en janvier 1926 : les deux ulcères sont toujours cicatrisés, mais le malade présente sur la partie supérieure de la jambe, au-dessus des précédentes, des écorchures provenant de coups qu'il s'est donnés en montant dans sa voiture.

OBSERVATION XXIII. — M. Her..., malade de 58 ans, atteint d'ulcères de jambe. Dans ses antécédents, rien de particulier.

En 1921, plaie au niveau de la malléole externe gauche qui, depuis, sous l'influence du repos, se cicatrise pour réapparaître quinze jours ou un mois après.

En 1923 est apparue sur la malléole interne une autre plaie. Ces deux plaies sont cicatrisées depuis plus d'un mois quand nous le voyons.

A l'examen du malade :

23 juin 1925. — On trouve sur la jambe gauche :

Deux ulcères rétromalléolaires externes de la dimension d'une pièce de 0 fr. 50;

Un ulcère rétromalléolaire interne de la dimension d'une pièce de 1 franc.

Le bas de la jambe est très pigmenté et lisse jusqu'au tiers moyen, très maigre; elle ne présente pas de varices.

Examen des urines. — Albumine : 0; sucre : 0.

Glycémie : 1,07 0/00.

Traitement général : injections biquotidiennes d'insuline de 40 unités chacune.

A partir de cette date :

Traitement local. — Pansements à la pommade d'insuline.

5 juillet. — Les plaies sont complètement cicatrisées. Les injections et les pansements sont arrêtés.

24 décembre. — On revoit le malade qui travaille et vaque à ses occupations d'une manière normale. Les plaies sont toujours cicatrisées.

Le malade n'était pas hospitalisé et venait se faire panser à l'hôpital.

OBSERVATION XXIV. — M^{me} Dau..., malade de 60 ans, atteinte d'ulcères de jambe, présente des varices depuis sa première grossesse, à l'âge de 19 ans; depuis cette époque, elles ont continuellement augmenté.

A l'âge de 40 ans, apparition d'un ulcère sur la face interne de la jambe droite.

Repos et vigo. Cicatrisation en deux mois.

Il y a quinze jours, à la suite d'un coup dans la région malléolaire interne, apparition d'une plaie qui, depuis, n'a fait que grandir.

Examen au 27 mai 1925 :

Membre inférieur droit. — Grosses varices à la cuisse et à la jambe, cicatrice à la face interne du tiers inférieur de la jambe. Sur la malléole interne, ulcération de la grandeur d'une pièce de 0 fr. 50, à fond jaunâtre, à bords rouges. Etat inflammatoire des tissus avoisinants.

Membre inférieur gauche. — Légères varices à la cuisse et à la jambe.

Examen des urines. — Sucre : 0; albumine : 0.

Glycémie : 1 gr. 20 0/00.

Traitement général : 40 unités d'insuline en injections, matin et soir.

Traitement local : pansements à la pommade d'insuline.

1^{er} juillet. — La plaie de jambe est complètement guérie. On cesse pansements et injections.

La malade n'étant pas hospitalisée et habitant rue du Théâtre, venait suivre ses soins à l'hôpital et continuait à vaquer à ses occupations ménagères.

Tous les malades précédemment cités avaient grossi sous l'influence du traitement insulinié mixte : général par injections sous-cutanées et local par pommade.

Voici maintenant deux cas où le traitement fut exclusivement local :

OBSERVATION XXV. — M. Mas..., malade de 51 ans, hospitalisé dans le Service de M. Robineau, présente un ulcère de jambe.

Au commencement d'octobre 1925, à la suite d'un coup, apparition, au niveau de la malléole interne gauche, d'une petite ulcération qui agrandit dans

la suite avec œdème malléolaire le soir et quelques varices et taches pigmentaires sur la jambe.

Nous voyons ce malade le 21 novembre; nous constatons :

Une ulcération assez superficielle de forme ovalaire, de 2 cm. sur 3.

Examen des urines. — Albumine : 0; sucre : 0.

Glycémie : 1 gr. 02 0/00.

Traitement exclusivement local : pansements à la pommade d'insuline.

Le malade se lève une partie de la matinée et tous les après-midi.

8 décembre. — Le malade sort de l'hôpital. La plaie est cicatrisée, encore quelques petites croûtelles.

OBSERVATION XXVI. — M^{me} P. Pie..., malade entrée le 16 novembre 1925 dans le Service de M. Robineau, pour ulcère de la jambe gauche.

Cette malade se souvient d'avoir eu des varices dans son adolescence.

En 1899. — A la suite d'un coup, phlébite.

En 1910. — Eczéma variqueux total des deux membres inférieurs, qui disparaît complètement.

En 1912. — Rupture d'une varice. La plaie ainsi formée est soignée à l'emplâtre de Vigo : guérison. Depuis cette époque, elle porte un bas à varices.

En 1917. — Lorsqu'elle travaillait en usine, un obus, dans sa chute, lui érafla la jambe : apparition d'une plaie superficielle de 8 à 10 centimètres. Cette plaie resta sans tendance à la cicatrisation.

21 juin 1921. — Elle entre dans le Service de M. le Professeur Duval qui lui fait une sympathectomie artérielle.

A cette date, B.-W. négatif.

14 juillet. — Elle sort guérie.

Sa plaie réapparaît au bout de quelques jours. Elle entre de nouveau dans le Service de M. le Professeur Duval.

Repos complet au lit. Dix à douze jours après, cicatrisation complète. Cependant, elle reste à l'hôpital jusqu'au 5 septembre.

Un mois après, elle reprend son travail de cuisinière. La plaie s'ouvre de nouveau et augmente peu à peu de dimension.

6 novembre 1923. — Elle entre à Saint-Louis, dans le Service de M. Hudelo.

Repos et, malgré un B.-W. négatif, traitement de deux séries de novar et d'une série de cyanure : aucun changement au niveau de la plaie.

On renonce au traitement spécifique.

La malade restant toujours au repos, la plaie diminue mais il reste une surface de 5 cm. sur 2 non cicatrisée.

Elle sort de l'hôpital. Sa plaie continue à grandir.

16 novembre 1925. — Elle entre dans le Service de M. Robineau.

A son entrée, nous constatons un ulcère à la face interne du tiers inférieur de la jambe gauche, peu profond, d'aspect atone, des dimensions suivantes : hauteur : 22 cm.; largeur dans la partie supérieure : 8 cm.; largeur dans la région inférieure : 5 cm.

Examen des urines. — Sucre : 0; albumine : 0.

Traitement exclusivement local : pansements à la pommade d'insuline.

Très rapidement la plaie change d'aspect : les parties avoisinantes deviennent roses.

24 décembre. — Après quatorze pansements, toute la moitié inférieure est cicatrisée. Il reste deux îlots, un supérieur de 7 cm. sur 1 cm. 5 et un moyen de 1 cm. sur 1.

1^{er} janvier 1926. — Après dix-sept pansements, cicatrisation complète de la plaie. La cicatrisation résiste au frottement, la jambe restant complètement à l'air.

Nous gardons encore jusqu'au 21 janvier la malade à l'hôpital, et, aussi bien à cette époque que pendant tout le temps de son traitement, la malade se lève toute la matinée et toutes les après-midi.

La méthode créée en France de traiter les ulcères de jambe par la pommade à l'insuline se généralisa et partout les mêmes résultats favorables furent constatés.

E. Vogt, de Tubinge, employant de la pommade à l'insuline préparée par le Docteur Fornet, rapporta en 1929 de nombreux succès, tant dans le traitement des ulcères de jambes chroniques que dans les ulcères tuberculeux et les ulcères radiologiques. Le professeur Nobl, de Vienne, publia quatre cents cas de guérison d'ulcères variqueux avec régénération cellulaire rapide, notamment à la périphérie des plaies d'où partait un vigoureux processus cicatriciel.

C'est la même stimulation du processus cicatriciel et de l'épithélisation de la plaie que signalent Santamaria, Quaranta et Gaibisso à l'hôpital Juan Fernandez de Buenos-Aires. Ces auteurs, partant des travaux de leur maître, le professeur Ignacio Ymaz, sur les applications de l'insuline aux ulcérations de la peau chez les diabétiques et les non-diabétiques, traitèrent avec 100 % de succès un grand nombre de malades dont nous ne résumerons que huit cas dans le tableau suivant :

Nom	Age	Maladie	Dia- bète	Glyco- surie	Gly- cémie	Résultat
B.S.	70	Ulcération de l'orteil dr., 4 cm sur 2, secrétion puante.	+	18,6 g	0,3 %	Guérison complète en 14 jours
J.B.	51	Ulcération sur le dos du pied dr. comme une pièce d'un sou. Douleurs	0	0		Douleurs disparues après 24 h. Cicatrisation en 23 jours.
F.F.	63	Tumeur de la région inguinale droite.	+	20 g.	0,21 %	Guérison complète en 14 jours.
J.B.		Ulcération torpide de l'orteil médian du pied droit.	+	12,6 g	0,21 %	Cicatrisation en 14 jours.
H.T.	60	Ulcération très douloureuse sur le dos du pied droit	+	23 g.	0,21 +	Guérison complète en 28 jours.
L.E.	28	Fistule anale ulcérée douloureuse.	0	0		Fistule fermée, ulcération cicatrisée.
J.M.	70	Ulcération très douloureuse sur la jambe g 10×4 cm.	0	0		Douleurs disparues après 24 h, cicatrisation compl. en 28 jours.
A.C.	34	Ulcération très douloureuses de vésicules herpétiques sur le thorax.	0	0		Guérison complète en 6 jours.

La technique suivie fut :

a) lavage de l'ulcération avec une solution de bicarbonate de soude à 2 %, répété avant chaque application de pommade;

b) avec une gaze stérilisée trempée dans la même solution, enlever les débris de peau sphacelée sans traumatiser ni le fond ni les bords de l'ulcération afin d'éviter une hémorragie;

c) appliquer avec une spatule de verre stérilisée la pommade à l'insuline, bien l'étaler sur le fond et les parois de l'ulcère;

Les auteurs argentins ont employé dans leurs expériences deux sortes de pommades, l'une spécialisée et connue sous le nom de Pommade Fornet, dosée à raison de cinq unités par gramme de pommade,

l'autre qui est celle qu'employait leur maître et qui correspond à la formule magistrale suivante :

Insuline	100 unités en 5 cc.
Lanoline	10 gr.
Vaseline	20 gr.

d) bander doucement la plaie avec une gaze sèche et stérilisée ;

e) ce traitement se répète quotidiennement les dix premiers jours et ensuite toutes les quarante-huit heures.

Dans les cas où l'ulcère présentait des clapiers avec des fistules profondes où l'on ne pourrait faire pénétrer la pommade vu sa consistance, les élèves de Ignacio Ymaz se servirent d'une solution d'insuline qu'ils instillaient à la seringue, les autres détails de la technique restant inchangés.

Les résultats de cette thérapeutique furent notés pas à pas en observant quotidiennement la régression de tous les symptômes :

a) le prurit qui occasionnait des lésions surajoutées de grattage, disparut souvent à la seconde application ;

b) la douleur qui fréquemment provoquait des insomnies rebelles, d'où un état d'hyperexcitabilité nerveuse s'atténua rapidement avec amélioration de l'état général ;

c) le suintement qui était abondant avant le traitement disparut progressivement ;

d) les bords de l'ulcération, qui étaient irréguliers, congestionnés et couverts de sécrétion purulente, s'aplanirent et se retrécirent ;

e) quant au fond de l'ulcère, en même temps que la sécrétion disparaissait et que la profondeur diminuait, il présentait de nombreux bourgeons cicatriciels.

Tous ces caractères pathologiques de l'ulcus s'améliorèrent jour par jour jusqu'à complète cicatrisation.

Santamaria et ses collaborateurs concluent :

1° L'application locale d'insuline ne devrait pas être négligée quand il s'agit d'ulcération torpide résistant à tout autre traitement.

2° L'application de pommade à l'insuline se recommande au praticien par sa simplicité et sa commodité.

3° Cette méthode de traitement donne 100 % de guérisons

Un autre auteur, le Docteur K. Heden, médecin-chef de l'hôpital Eira, à Stockholm, a étudié sur de grandes séries de malades, l'emploi de pommade à l'insuline dans des cas d'ulcères de jambes.

Voici sa communication sur ce sujet :

« Dans un précédent travail sur le traitement des ulcères des jambes par la pommade à l'insuline, nos observations avaient été basées sur l'emploi d'une pommade provenant de la Pharmacie

« Centrale Vitrum, de Stockholm. Sur 66 cas traités avec cette pommade à l'insuline, 41, soit 62 % furent guéris, 2, c'est-à-dire 3 % presque guéris, 11 (17 %) améliorés et 12 (16 %) ne présentèrent aucune modification.

« Depuis septembre 1937, nous avons recommencé nos essais à l'Hôpital avec la pommade à l'insuline du Docteur Fornet et nous avons plaisir à citer quelques-uns des succès que nous avons obtenus avec cette préparation :

CAS N° 1. — N° 386-1937. E.G., femme, 30 ans. Entre à l'hôpital le 21 septembre 1937. A ce moment, la malade présentait, à la partie postérieure du tiers inférieur de la jambe gauche, un paquet variqueux avec une plaie de 25 mm. de long sur 17 de large et profonde de quelques millimètres.

La plaie, d'abord nettoyée puis traitée avec de la pommade à l'insuline, était guérie le 25 octobre 1937.

CAS N° 2. — N° 383-1937. J.K., femme, 37 ans. Déjà soignée à l'hôpital, du 30 janvier au 2 mars 1935, pour ulcère variqueux avec une plaie de 25 mm. sur 20, qui avait guéri en deux semaines avec de la pommade à l'insuline « Vitrum ».

La malade revint le 20 septembre 1937, avec à la base du mollet gauche, un gros paquet de varices et un ulcère de 30 mm. environ de diamètre, profond de 2 ou 3 mm.

Jusqu'au 24 septembre, l'on se contenta de nettoyer la plaie, sans plus; puis l'on institua le traitement à la pommade Fornet et, le 21 octobre, c'est-à-dire vingt-sept jours plus tard, la malade sortit guérie.

CAS N° 3. — N° 332-1937. E.B., femme, 61 ans. Déjà traitée à l'hôpital, en 1921 et en 1934, pour des ulcères variqueux qui guérirent après application d'emplâtres à la litharge. La malade revient le 14 septembre 1937, avec d'importants ulcères de chaque côté de la jambe gauche, au-dessus du cou-de-pied.

L'on nettoya d'abord soigneusement les plaies puis, le 28 septembre, l'on commença à traiter la plaie du côté externe de la jambe avec de la pommade à l'insuline F. (photo *a*, à gauche), et celle du côté interne avec des emplâtres à la litharge (photo *b*, à gauche).

Le 5 novembre, après un traitement de cinq semaines, la plaie traitée avec la pommade à l'insuline était guérie (photo *a* à droite) et celle traitée à la litharge était considérablement réduite (photo *b*, à droite). Comme le 15 novembre cette dernière plaie ne faisant plus aucun progrès (photo *c*, à gauche, on se mit à la traiter elle aussi avec de la pommade à l'insuline F.; le 3 janvier 1938, elle était enfin guérie (photo *c*, à droite). Jusqu'au 30 janvier, il n'y eut pas de récédive d'aucun côté.

CAS N° 4. — N° 390-1937. E.A., femme, 50 ans. Entrée à l'hôpital le 23 septembre 1937 pour eczéma et ulcère variqueux à la jambe gauche; adiposité considérable. Au bas de la jambe gauche, plaie superficielle de 22 mm. sur 15. Tout autour, la peau présente de l'eczéma sur une surface grande comme la paume de la main.

Tout d'abord, l'on nettoie la plaie; le 27 septembre, elle est inchangée; on la traite alors à la pommade à l'insuline F. et, deux semaines plus tard, le 11 octobre, elle est complètement guérie.

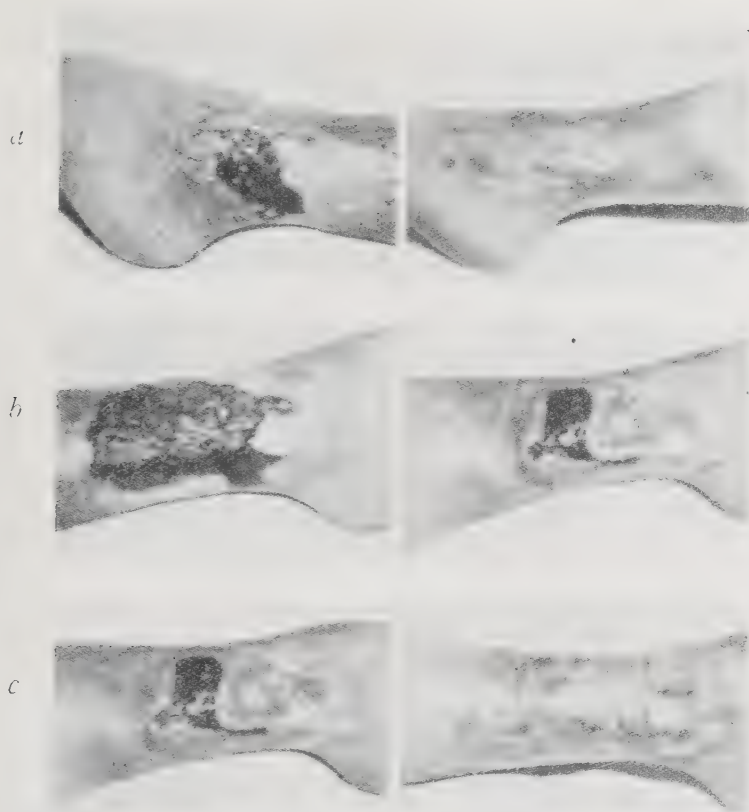


PHOTO CAS N° 3

CAS N° 5. — N° 437-1937. E.N., femme, 77 ans. Soignée à l'hôpital, du 2 au 24 février 1937, pour ulcères variqueux. La plaie avait 15 mm. sur 12 et guérit après traitement à la litharge.

La malade revient le 15 octobre 1937 et présente alors, à la malléole interne droite, deux plaies profondes de quelques millimètres et mesurant, l'une 15 mm. sur 10, et l'autre 22 mm. sur 22. Elles furent, après nettoyage, traitées par la pommade à l'insuline F. du 18 octobre au 15 novembre. Après ces quatre semaines de traitement, la malade sortit guérie.

CAS N° 6. — N° 489-1937. H.K., femme, 49 ans. Entrée à l'hôpital, le 6 novembre 1937, pour ulcère variqueux de la jambe droite, la malade présentait, à la partie interne du cou-de-pied droit, une plaie circulaire de 18 mm. de diamètre et profonde de quelques millimètres. Nettoyage et, à partir du 12 novembre, traitement avec la pommade à l'insuline F. La malade sortit guérie le 26 novembre, après deux semaines de traitement.

CAS N° 7. — N° 455-1937. J.F., femme, 63 ans. Entrée à l'hôpital, le 28 octobre 1937, pour ulcère variqueux de la jambe gauche et thrombose. La malade présentait, à la partie interne du bas du mollet gauche, un ulcère dont la

surface était de 35 mm. sur 30 avec quelques millimètres de profondeur (voir photo).

Après nettoyage soigné, on mit, le 15 novembre, la malade au traitement par la pommade à l'insuline F. La plaie se résorba petit à petit et, le 29 novembre, après quatorze jours de traitement, elle était complètement guérie.

CAS N° 8. — N° 519-1937. C.P., femme, 70 ans. En traitement à l'hôpital, du 3 au 30 janvier 1935, pour ulcère variqueux de la jambe droite, qui avait guéri par applications d'emplâtres à la litharge.

La malade revient le 22 novembre 1937, car elle avait, à la partie postérieure de la jambe droite, au niveau du cou-de-pied, un ulcère plutôt superficiel de 30 mm. de diamètre. A partir du 23 novembre, la plaie fut soignée avec des applications de pommade à l'insuline F.; le 3 décembre, elle était à moitié guérie; elle l'était complètement le 25 décembre, après vingt-deux jours de traitement.

CAS N° 9. — N° 544-1937. H.O., femme, 78 ans. Entrée à l'hôpital, le 3 décembre 1937, pour ulcères variqueux de la jambe droite. La malade présentait à ce moment, au-dessus de la malléole externe droite, un ulcère assez propre de 28 mm. sur 20 de surface, profond de quelques millimètres.

Dès son entrée, on traita la malade avec de la pommade à l'insuline Fornet et, vingt-quatre jours après, le 27 décembre, la malade sortait guérie.

CAS N° 10. — N° 562-1937. N.R., femme, 49 ans. Entrée à l'hôpital, le 13 décembre 1937, pour ulcère variqueux. Présentait, à la partie interne des deux cou-de-pied, de vastes ulcérations, assez propres (voir photo), qui furent traitées avec de la pommade à l'insuline Fornet.

Les plaies du cou-de-pied droit étaient guéries le 27 décembre (voir fig. a), c'est-à-dire treize jours après le début du traitement, et celles du cou-de-pied gauche (voir fig. b) le 10 janvier 1938, après vingt-huit jours.

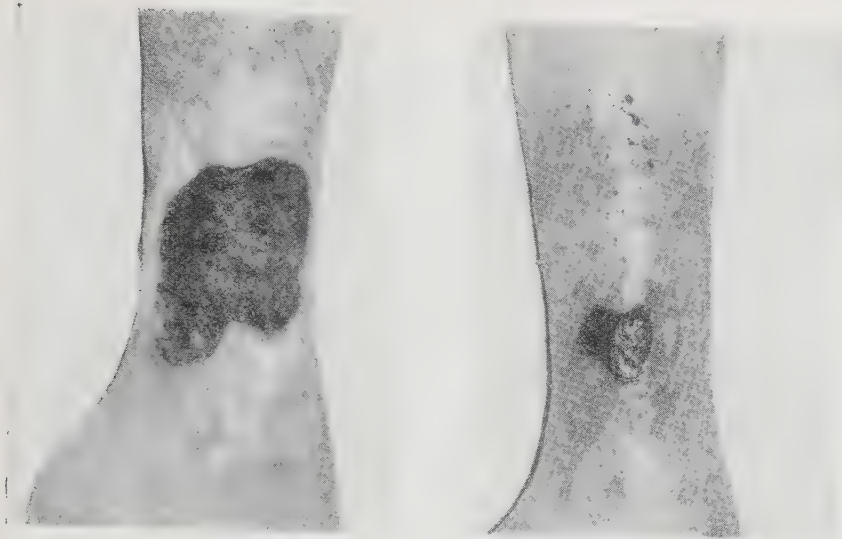
CAS N° 11. — N° 361-1937. J.J., homme, 59 ans. Vint consulter, le 4 octobre 1937, pour ulcère de la jambe droite. Présentait à la partie interne du tiers inférieur de la jambe droite, à 1 cm. au-dessus de la malléole, une grande plaie assez propre, de 40 mm. sur 30.

Le malade fut soigné avec de la pommade à l'insuline F. à partir du 5 octobre et, après cinq semaines de traitement, il sortait presque complètement guéri.

CAS N° 12. — N° 556-1937. G.A., homme, 41 ans. Reçu à l'hôpital, le 9 décembre, pour eczéma et ulcère variqueux de la jambe droite. Présentait, à la partie interne de la jambe droite, au tiers inférieur, deux plaies: l'une de 19 mm. de diamètre, l'autre de 35 mm. sur 12, et sur la malléole externe, une autre plaie de 15 mm. sur 7, assez plane.

Toutes ces plaies guérirent en douze jours avec un traitement à la pommade à l'insuline F.

Nous pourrions multiplier à l'infini l'énumération de cas, tous semblables; ces 12 cités, sont extraits d'une série de 36, illustrée par les photographies ci-jointes.



CAS N° 7



CAS N° 10

CAS N° 11

Résumé de Karl Heden

« Il ressort de nos documents que sur 32 cas d'ulcères variqueux des jambes, traités par la pommade à l'insuline Fornet, 20, c'est-à-dire 62,5 % furent complètement guéris ; 3, c'est-à-dire 9 %, presque guéris, 5 ou 15,5 % largement améliorés et 4 (13 %) restèrent sans grand changement. Ces résultats éminemment favorables sont à rapprocher des 66 cas que nous avons précédemment traités avec de la pommade à l'insuline Vitrum. Nous possédons donc indubitablement dans ces pommades à l'insuline, des médicaments de choix, pour guérir les ulcères variqueux. »

B) Observations d'ulcères radiologiques

Nous avons vu que Vogt, de Tubinge, avait occasionnellement employé la pommade à l'insuline pour traiter des ulcérations roentgéniennes. Il avait obtenu les mêmes résultats favorables que dans le traitement des ulcères variqueux.

Afin de ne pas alourdir notre travail et ne pas répéter à propos d'ulcérations radiologiques des observations absolument semblables à celles des ulcères variqueux, ce qui serait fastidieux, nous nous bornerons à une seule auto-observation d'un médecin berlinois qui, après avoir entendu, on devine avec quels sentiments, deux de ses maîtres chirurgiens lui conseiller l'amputation d'un bras, eut la joie d'éviter cette mutilation après trois mois de traitement avec de la pommade à l'insuline.

Communication du Docteur Zernick, de Berlin

« Il y a neuf ans, souffrant de psoriasis aux deux coudes, j'ai été traité par la röntgenthérapie. Le coude droit guérit, mais à gauche, il y eut des récidives que l'on traita de nouveau par les rayons. Le psoriasis disparut, mais il se produisit à la place, une atrophie cutanée typique de la région irradiée, puis une excavation de la peau qui suivit le cours naturel de ces lésions et devint saignante.

« En août 1937, la plaie fut infectée secondairement, la peau tomba, découvrant un petit ulcère rond de 10 mm. de diamètre, plat, à bords aigus, mobile sur l'os. Thérapeutique : enveloppement avec des bandes enduites de pommade non irritante, feuille d'argent et finalement traitement par les ondes courtes, le tout en vain. Un chirurgien réputé diagnostiqua un carcinôme et fin novembre 1937,

« me proposa l'amputation. Je me construisis alors une éclisse de
 « protection sous laquelle je mis un pansement de pommade à l'insuline
 « F. L'ulcération diminua lentement, passant en trois semaines de
 « 10 mm. à 5 mm. de diamètre et au début de mars 1938, elle était, à
 « ma grande joie, guérie, avec une cicatrice souple et lisse, mobile et
 « indolore. Ni rechute, ni réaction jusqu'à maintenant (17 oct. 1938).

C) Observations d'ulcérations infectieuses

A priori, l'emploi de l'insuline dans les ulcérations infectieuses peut surprendre, car cette hormone n'a en soi rien de microbicide, mais à notre avis elle influe sur l'autre plateau de la balance, le terrain, et permettant à celui-ci de se régénérer plus rapidement, elle favorise sa victoire dans la bataille cellules contre microbes. Un jeune auteur, prématurément décédé, et auquel nous rendons ici hommage, associait dans le traitement des plaies infectées, vaccin et pommade à l'insuline, ce qui lui donnait d'excellents résultats, supérieurs à la simple addition des effets des deux médications séparées.

Déjà, les résultats remarquables de l'insulinothérapie sur l'évolution des suppurations et plus particulièrement des anthrax chez des diabétiques, avaient incité quelques médecins à employer l'insuline dans le traitement des suppurations chez des malades aglycosuriques mais hyperglycémiques, puis chez des sujets à glycémie normale. Picard (*Deutsche Mediz. Wochensh* 1927) rapporte 35 cas d'affections staphylococciques et streptococciques aiguës. (Furoneles, anthrax, abcès tubéreux, ostéomyélites), chez des malades non diabétiques, traités avec succès par l'insuline.

Huang (*Arch. f. klin Chir.* 166, mars 1931) associe l'insuline à l'excision dans le traitement de l'anthrax non seulement chez les diabétiques mais chez des sujets aglycosuriques.

Delrez (Insulinothérapie de l'anthrax en dehors du diabète, *Le Scalpel*, 85^e année, n° 43, 22 octobre 1932, p. 1281) rapporte 20 observations de malades aglycosuriques et aglycémiques porteurs d'anthrax et traités par l'insuline. Dans 6 cas, en dehors de tout traitement local, l'anthrax s'est flétri en 3 ou 4 jours et est entré en régression.

Van Erps (*Le Scalpel*, février 1934) rapporte une série d'observations de septicémies puerpérales ou *post abortum* chez des non-diabétiques, traitée par l'insuline et qui montre :

1° Un abaissement de température parfois définitif et complet sans autre médication ;

2° L'euphorie ; dans certains cas, malgré la persistance de la fièvre, la malade se trouve bien, présente de l'appétit et son pouls se régularise ;

3° Une période de convalescence très abrégée.

Par ailleurs, Pech (Soc. des Sciences médicales et biolog. de Montpellier, séance du 8 février 1929) avait signalé la chute de température dans les pyrexies sous l'influence de l'insuline.

E. Benn, E. Hugues, S. Alstead, (*Lancet*, 4 février 1932) montrent que le traitement de la diphtérie toxique est rendue plus efficace par l'association à l'antitoxine de dextrose et d'insuline.

Enfin, Raige a insisté sur la nécessité de l'insulinothérapie dans certaines staphylococcies pour permettre l'action du bactériophage.

Quoique dans les cas ci-dessus l'insulinothérapie n'ait pas été faite uniquement par l'emploi de pommade, ils encouragent très fortement à penser qu'un traitement local devrait être aussi efficace. C'est ce qui explique les résultats favorables qu'a bien voulu nous signaler le Docteur Salzac, ophtalmologiste à Pau, dans des cas d'orgelets récidivants, de blépharites et d'herpès, après débacle du sucre.

La même action non pas anti, mais contre-infectieuse se retrouve dans les communications de médecins coloniaux qui eurent à soigner ces plaies chroniques si fréquentes entre les tropiques et l'équateur. C'est ce que signale le Docteur Gutman au Congo Belge, c'est ainsi qu'à Madagascar l'on soigne cette ulcération à marche rapide dénommée : « plaie malgache ».

Par simple rapprochement géographique nous citerons une intéressante communication du Docteur Ch. Décès, directeur de la léproserie de Marana, à Madagascar :

« J'avais un petit bonhomme d'une douzaine d'années couvert de « léprômes sur les membres et sur la face. J'avais essayé sans succès « toutes sortes de remèdes quand il me vint en pensée d'essayer de la « pommade à l'insuline. Au bout de deux mois, je remarquai que les « léprômes non ulcérés, tout en subsistant encore, avaient diminué. Sans « doute ce n'était pas une guérison mais une notable amélioration. « Depuis, j'ai eu l'occasion d'employer la pommade à l'insuline Fornet, « dans les mêmes conditions et avec les mêmes résultats que pour le « cas précédent : bien entendu, il ne s'agit que d'amélioration et non de « guérison. »

D) Observations de plaies atones

L'action stimulante de l'insuline dans le processus cicatriciel, ce coup de fouet qu'elle donne aux tissus pour augmenter leur activité et leur combativité, se retrouve lorsqu'on applique de la pommade à l'insuline sur les plaies dites « atones ». Voici sur ce sujet deux observations qu'a eu la complaisance de nous communiquer le Docteur Amé Seatelli, d'Allauch, auquel nous adressons nos sincères remerciements :

OBSERVATION I. — M^{me} A.....r, 69 ans, se présente à ma consultation le 4 février 1934 et me demande de la guérir d'une ulcération qu'elle présente

sur le nez *depuis huit ans*. Cette ulcération a résisté à toutes les pommades prescrites par un confrère depuis cette époque lointaine.

Elle a la dimension d'une pièce d'un franc et montre un fond absolument atone, sans aucun bourgeonnement, ainsi que des bords irréguliers, déchiquetés.

Cette ulcération si mal placée et d'aspect si répugnant décourage la malade à un tel point qu'elle parle de se suicider.

Après lui avoir « remonté le moral », je lui prescris nettoyage à l'eau d'Alibour et *pommade à l'insuline Fornet* matin et soir.

Le 11 février 1934, c'est-à-dire après une semaine de traitement, l'amélioration est nette, la plaie est plus propre, la cicatrisation est amorcée.

Le 18 mars 1934, la guérison est presque complète; l'ulcère, presque entièrement cicatrisé, ne présente plus que la dimension d'une lentille. Le traitement est continué.

Je ne revois plus la malade au cabinet, mais j'ai l'occasion de la rencontrer en avril 1934. La cicatrisation est complète. La couche d'épiderme qui recouvre l'ulcère est mince, certes, mais elle suffit pour les besoins de la cause puisque la guérison s'est maintenue jusqu'à ce jour chez cette femme qui, âgée actuellement de 73 ans, ne pense plus à quitter ce monde... bien au contraire.

A noter qu'en juillet 1935, un érysipèle de la face d'allure très grave a pu évoluer chez cette malade sans conséquences pour le tissu cicatriciel qui recouvre l'ancien ulcère.

OBSERVATION II. — M^{me} B.....z, qui vient me consulter le 12 mai 1938, présente sur le front, dans la région sus-orbitaire droite, une plaie à caractère ulcéreux de la dimension d'une pièce de 2 francs. Cette ulcération, dont le fond est grisâtre, d'aspect atone, évolue depuis un an environ et s'est étendue progressivement.

Je prescris eau d'Alibour et pommade à l'oxyde jaune de mercure.

Le 24 mai, aucune amélioration. J'ordonne alors éther et pommade à l'insuline Fornet.

Le 7 juin, amélioration très nette. Les parties inférieures et supérieures de l'ulcère sont épidermisées et la dimension de celui-ci se réduit à celle d'une pièce de 50 centimes.

Le 21 juin, l'amélioration continue. L'ulcération a la dimension d'un petit pois. Mais la malade trouvant la cicatrisation trop lente à son gré, me demande de changer de pommade. Comme je suis moi-même désireux d'essayer une pommade nouvelle dont on m'a dit le plus grand bien, je cède à ce caprice.

Le 1^{er} septembre, je revois cette malade que je croyais guérie. Mais hélas! la cicatrisation n'a fait depuis le mois de juin aucun progrès; bien au contraire, il semble que l'ulcération se soit agrandie.

Je reprends alors la *pommade à l'insuline F*.

Actuellement (octobre), l'ulcération est presque entièrement cicatrisée; seule une plaie de la dimension d'une lentille persiste.

Cette deuxième observation nous paraît encore plus caractéristique que la première car elle montre bien la supériorité de la pommade à l'insuline sur les autres pommades essayées.

L'association de la connaissance de l'efficacité de l'insuline dans l'artérite oblitérante, signalée dès 1925, par Gabriel Boyer, à celle de

l'efficacité de l'insuline dans les plaies atones, a conduit notre ami et camarade d'études, le Docteur Thais à employer la pommade à l'insuline dans le traitement de la gangrène sénile. Voici l'observation qu'il a bien voulu nous communiquer :

OBSERVATIONS DU DOCTEUR THAIS

Ebauche de gangrène. — M. A. T..., 90 ans, alité, très maigre. Tension artérielle au Vaquez : 10,5. Bronchite chronique depuis plus de quarante ans, par irritation tabagique. A présenté, en novembre 1936, un début de gangrène au dos du troisième orteil du pied droit. Sur le dessus de l'orteil était apparue une tache d'abord brune, puis noire, durcissant au centre, et qui présentait un aspect charbonneux. Au commencement du traitement, cette tache mesurait environ 15 mm. de long sur 10 mm. de large.

Pendant huit jours, chaque soir, après lavage à l'eau stérilisée et séchage soigné, application en couche épaisse de pommade à l'insuline F.

La tache noire a d'abord cessé de s'étendre, puis il s'est formé un sillon d'élimination; les bords de la croûte se sont soulevés de plus en plus et, le dixième jour, elle est tombée, découvrant un épiderme de néoformation rose, mince et souple.

Et voici du même auteur, une observation sur un cas d'ozène traité également par la pommade à l'insuline :

Ozène. — M. R. B....., 46 ans. Consulte en janvier 1937 parce que, depuis plus de trente ans, il souffre d'ozène et qu'il a suivi nombre de traitements divers sans résultat. En outre a été gazé à l'ypérite en 1917.

Il lui est prescrit de laver chaque soir les narines au sérum physiologique et de les sécher soigneusement; ensuite, avec un tube à canule, de les bourrer de pommade à l'insuline Fornet. Ce traitement a été continué pendant quinze mois; l'on a d'abord vu disparaître les croûtes, puis les mucosités et enfin le suintement. Pas d'odeur.

Le malade, revu en novembre 1938, paraissait complètement guéri.

La pommade à l'insuline avait déjà été employée dans le traitement de l'ozène. En 1927, A. Stefanoff avait signalé l'efficacité de cette thérapeutique qu'il avait vu en quelques jours faire disparaître la mauvaise odeur, en même temps que se produisait une abondante sécrétion liquide.

E) La pommade à l'insuline en gynécologie

Nous venons de voir que presque toutes les ulcérations réagissaient favorablement à l'emploi de pommade à l'insuline. Les prurits vulvaires et les ulcérations vaginales sont également notablement améliorés par des applications locales d'insuline; c'est ce que rapporte E. Klaften dans *Ars Medici*, 1935.

Cet auteur a pratiqué avec succès le traitement local des érosions et ulcérations vaginales depuis 1924. Il badigeonne quotidiennement la surface ulcérée avec de la pommade à l'insuline, puis il la recouvre d'un tampon enduit et imprégné de la même pommade. L'auteur a employé avec des résultats satisfaisants des préparations différentes et aussi une préparation personnelle. Sous l'influence du traitement local à l'insuline, les lésions sont rapidement nettoyées et épidermisées. En particulier, des ulcérations qui avaient déjà été traitées sans succès depuis plusieurs mois réagirent rapidement à la pommade à l'insuline.

La résorption de l'insuline en application vaginale est assez faible pour qu'il n'y ait pas à redouter de manifestations d'hypoglycémie.

Du reste, nous n'avons pas trouvé trace, dans toute l'abondante littérature sur la question, d'un seul cas d'hypoglycémie provoqué par l'emploi d'insuline en pommade. Cette médication donne donc de légitimes et remarquables succès dans l'immense majorité des cas d'ulcères cutanés.

CHAPITRE III

EFFETS LOCAUX

2° partie : **Cancers cutanés et cancroïdes**

ETUDE DES TRAVAUX DU PROFESSEUR GOMES DA COSTA ET DE QUELQUES AUTRES OBSERVATIONS

L'étude de beaucoup la plus importante des effets locaux des pommades à l'insuline est celle effectuée par le Professeur portugais Silverio F. Gomès Da Costa, directeur de l'Institut d'Oncologie de la Faculté de Médecine de Lisbonne. Cet auteur étudiant quelques problèmes du métabolisme des tissus néoplasiques, observa :

- a) l'action de l'insuline sur quelques carcinômes cutanés ulcérés ;
- b) le pouvoir d'action des rayons X sur des carcinômes cutanés ulcérés, après application préalable d'insuline, suivi d'un essai de traitement de cas radiorésistants ;
- c) l'action de l'insuline sur des lésions précancéreuses de la peau (ulcères hyperkeratosiques et radiodermites).

A) Action de l'insuline sur les cancers de la peau

Le métabolisme du tissu cancéreux, métabolisme relativement autonome par le pouvoir de sélection et d'activité qu'il présente vis-à-vis des substances nutritives, possède on le sait aujourd'hui, des particularités spéciales en rapport avec les hydrates de carbone, les protéines et les graisses. Parmi ces trois catégories d'aliments, ce sont les hydrates de carbone qui ont été le mieux étudiés à ce point de vue. Les premières observations sur ce sujet ont été faites par Rondoni qui a remarqué une

augmentation de l'activité de croissance des tumeurs après l'injection du sucre à des souris sarcomateuses, ou par l'administration d'une diète riche en hydrates de carbone à des souris cancérisées par le goudron. Ces travaux ont été confirmés par Van Ness, Van Alstyne et Beebe, Haaland et Beebe, Handel et Tadenuma, Cramer et Lochhead, Russel et Woglom, Freud et Kaminer, T. Hotta et Horina, Joannovics, etc. De tous ces travaux, on peut conclure que, *in vivo*, les sucres favorisent le développement des tumeurs. Seulement, d'après Sugiura et Benedict, la croissance des néoplasies ne serait pas influencée par le pourcentage en hydrates de carbone des diètes. Toutefois, les relations entre le métabolisme des cellules néoplasiques et les hydrates de carbone n'ont été bien mises en évidence et même mesurées qu'après les travaux fondamentaux de Warburg et de ses collaborateurs, Minami, Posner, Negelein, Wind, Okamoto, etc. On sait aujourd'hui d'après Warburg, que dans certaines conditions, la consommation de glucose par les tissus cancéreux peut être soixante-dix fois plus grande que par la plupart des tissus normaux. Cette consommation n'est pas imputable aux phénomènes d'oxydation. Elle est due presque exclusivement à un mécanisme différent, c'est-à-dire à des phénomènes de glycolyse. Les observations de Warburg ont été confirmées en général (par Baker, Dickens et Gallimore, et par Bauer et Nyiri en ce qui concerne les cancers des animaux, etc.). On discute seulement sa spécificité à l'égard du cancer (Roffo, Murphy et Hawkins, etc.), ou à l'égard des néoplasies de l'espèce humaine (Ganssler, Louros, etc.), et de quelques tissus normaux, tels que la rétine (Pentimalli) et les leucocytes (Baker).

Le problème des relations entre le métabolisme général des cancers et les hydrates de carbone peut encore être étudié en déterminant une carence en hydrates de carbone chez les animaux cancérisés ou chez les cancéreux, et en recherchant si l'activité de prolifération du tissu cancéreux est diminuée ou même inhibée par cette carence. Toutefois, pour étudier le problème sous cet aspect, il faut provoquer une diminution spécifique de la glycémie, sans que cette diminution soit accompagnée de dénutrition générale de l'organisme. En effet, quand le pourcentage en hydrates de carbone de l'alimentation est très réduit, l'organisme réagit toujours dès qu'il ne peut rétablir l'équilibre nécessaire, en fabriquant par ses propres moyens ces hydrates de carbone. On comprend que la dénutrition générale d'un organisme puisse provoquer une diminution relative des processus de développement d'une néoplasie, et toutes les expériences conduites de cette façon sont peu probantes. L'observation rapportée par Guelpa, chez un malade atteint de cancer inopérable, est aussi dans ce cas.

La découverte de l'insuline a permis des recherches dans ce sens, puisque cette substance peut déterminer une carence relative de l'organisme en hydrates de carbone sans dénutrition concomitante. Les tentatives d'application de l'insuline dans le cancer peuvent encore être

justifiées par d'autres raisons. On sait, par exemple, que le métabolisme des cancéreux présente des analogies avec le métabolisme des diabétiques (Kellu, Silberstein, Freud et Revesz, Reding, Roffo, Braunstein, Sthulern, etc.). On trouve chez les cancéreux des troubles fonctionnels semblables à ceux qu'on trouve chez les diabétiques et, en outre, Enderesen, comparant les effets provoqués par le radium et par l'insuline, a trouvé des analogies dans l'ensemble des actions que ces substances déterminent dans l'organisme.

L'action de l'insuline sur les cancers a été étudiée sur des tumeurs expérimentales par de nombreux auteurs; mais les résultats obtenus ne sont pas concordants. Selon Watermann et Hirsch-Hoffmann, l'insuline aurait seulement une action inhibitrice sur le développement des néoplasies; Silberstein, Freud et Revesz, Reiss et Poos, ont obtenu non seulement une inhibition du développement mais, dans quelques cas, une régression complète des néoplasies expérimentales. Pour Cioffari et Piccaluga, l'insuline n'aurait une action inhibitrice que si son application a été faite au début de l'évolution de la tumeur. Kato n'a observé par l'application de l'insuline qu'une diminution des dimensions des métastases. Par contre, d'après Bauer, Nyiri et Boivin, l'insuline n'aurait aucune action sur le développement des néoplasies. Witzleben, Munzner et Rupp ont observé seulement une apparition plus tardive des tumeurs chez les animaux soumis à l'application de l'insuline pendant la période précancéreuse, contrairement à Handel et Tadenuma, de Barral et Cade, qui ont conclu de leurs expériences que l'insuline accélère l'évolution de la croissance des tumeurs. Finalement, Koyasako et Yagi ont observé une inhibition ou une accélération, selon les espèces cancérisées et selon les méthodes de cancérisation employées.

Il convient de préciser que, dans toutes les expériences de ces auteurs, l'insuline a été toujours administrée aux animaux par voie interne, c'est-à-dire par injection.

Dans les observations dont nous résumons aujourd'hui les résultats préliminaires, nous avons étudié l'action de l'insuline sur des tumeurs malignes de l'espèce humaine, par l'application locale de cette substance sur des cancers ulcérés de la peau. Nous avons pensé que l'application locale de l'insuline déterminerait l'utilisation des hydrates de carbone par les cellules cancéreuses grâce à un mécanisme différent de celui qui leur est habituel. Sous l'action locale de l'insuline, les cellules cancéreuses métaboliseraient les sucres non pas par glycolyse mais en suivant le procédé normal d'utilisation des hydrates de carbone sous l'action de cette substance. On peut encore penser que, si les cellules cancéreuses ont besoin pour leur développement d'une grande quantité

d'hydrates de carbone, l'insuline déterminant une carence de ces composés, les cellules cancéreuses se trouveraient par l'application de cette substance en de mauvaises conditions pour le développement du processus néoplasique. L'application topique de l'insuline avec les doses essayées ne détermine aucune réaction générale de l'organisme, ainsi que le montrent les déterminations de la glycémie dont nous parlerons encore. L'insuline n'exerce qu'une action purement locale sur les cellules néoplasiques. L'action inhibitrice de l'insuline sur le développement des néoplasies (quel que soit le mécanisme du phénomène) ayant été observée par la plupart des auteurs, l'hypothèse que l'insuline appliquée localement pourrait empêcher le développement de la néoplasie et créer localement aussi des conditions déterminant sa régression nous semble permise. Cette hypothèse serait encore justifiée par les observations qui ont été faites par Roffo, en étudiant l'action de l'insuline sur des cultures de cellules cancéreuses *in vitro*.

Nous avons étudié l'action locale de l'insuline sur des cancers de la peau (dont quelques-uns étaient des récidives de cancers traités par le radium ou par les rayons X), chez douze malades atteints de cancers plano-cellulaires, de cancers baso-cellulaires et de cancers développés aux dépens des glandes cutanées. Dans nos premières observations, nous avons employé l'insuline Schering-Kahlbaum, et dernièrement les insulines Toronto, A.-B. Wellcome, Leo, Lily, Boots-Brand et Byla. L'application locale a été faite deux fois par jour, le matin et l'après-midi. Après avoir désinfecté l'ulcération cancéreuse (s'il en était besoin) avec la pommade de Rivanol, on laissait tomber l'insuline goutte à goutte, de façon à ce que toute l'ulcération en fût baignée. Dès que la superficie de l'ulcère était sèche, on la couvrait d'un pansement stérile sur lequel on laissait tomber encore quelques gouttes d'insuline.

L'application locale d'insuline détermine toujours, même dans les cas de récidive après application du radium ou des rayons X, une cicatrisation rapide de l'ulcère cancéreux qui commence par la périphérie, et limite de plus en plus l'étendue de l'ulcération. Dans quelques cas, l'épithélisation de la surface peut se faire en trois, quatre semaines dans des ulcérations de 1, 1,5 à 2 centimètres de diamètre.

Ces résultats, qui nous semblent déjà intéressants, ne sont pas suffisants en ce qui concerne le processus cancéreux. En effet, un ulcère néoplasique peut se recouvrir d'épithélium par l'application locale d'insuline; mais il fallait reconnaître si le tissu cancéreux était complètement disparu ou s'il continuait sa prolifération sous la cicatrice. Dans ce but, nous avons fait dans les trois premiers cas l'exérèse de toute la région de la peau où la néoplasie s'était développée, en employant le

bistouri électrique. L'examen microscopique de la peau a montré que l'insuline employée localement avait provoqué une régression certaine du tissu cancéreux, bien nette surtout à la périphérie, c'est-à-dire dans les régions qui correspondaient aux bords primitifs de l'ulcération. Dans toutes les préparations des différents cas que nous avons observés jusqu'aujourd'hui, l'épithélium de néoformation, qui couvre l'ulcération après l'application d'insuline, se continue directement avec l'épithélium pavimenteux stratifié de la peau saine des environs. Le tissu néoplasique des bords de l'ulcération disparaît complètement.

Dans les trois premiers cas que nous avons observés il restait toujours un peu de tissu cancéreux sous la cicatrice de néoformation. Mais, si on compare l'extension primitive de la lésion avec l'extension de la partie de la préparation microscopique (faite dans toute l'étendue de l'ulcération) où l'on peut observer encore du tissu cancéreux, nous sommes amenés à conclure que certainement une grande partie du tissu néoplasique est disparue. Cette disparition partielle du tissu néoplasique était bien nette dans les premiers cas, surtout l'un où la régression du tissu cancéreux a atteint les $\frac{3}{5}$ de l'étendue totale de l'ulcération primitive.

Dans quelques autres observations, l'application locale d'insuline et la cicatrisation de l'ulcère néoplasique n'ont pas été suivies de l'ablation de la région de la peau où le processus cancéreux s'était développé. Nous avons voulu étudier si, quelque temps après la cicatrisation complète, l'épithélium de néoformation de la cicatrice ne participe pas, lui aussi, du processus cancéreux, avec formation d'une nouvelle ulcération.

L'action cicatrisante des solutions d'insuline employées ne peut être attribuée à la réaction (ph) du solvant de l'insuline, puisque, par exemple, dans le cas de l'insuline Schering-Kahlbaum, ce solvant pris seul n'a aucune action, ainsi que l'a montré son application locale dans les mêmes cas qui ont été depuis cicatrisés par l'emploi de l'insuline. De même, les différentes solutions d'insuline que nous avons employées dans ces observations ont des ph différents, et toutefois l'action cicatrisante sur les cancers ulcérés de la peau a été la même.

De trois cas que nous résumons aujourd'hui comme démonstration des résultats obtenus, le premier se rapporte à un malade (inscription 4.628 de l'Institut portugais d'Oncologie) chez lequel l'application d'insuline a commencé le 25 janvier 1931. Il s'agissait d'un malade qui présentait à la paupière inférieure gauche (fig. 1) un carcinome planocellulaire (analyse 2.025 de l'Institut portugais d'Oncologie) ulcéré, irrégulièrement circulaire, de 2 centimètres de diamètre, datant de trois mois. Deux mois après le début de l'application locale d'insuline,

toute la région primitivement occupée par l'ulcère cancéreux était cicatrisée. L'épithélium de néoformation de la cicatrice se présentait en continuation directe avec l'épithélium de la peau voisine. Les rebords de l'ulcération primitive, qui se présentaient en relief, étaient complètement disparus. La cicatrice se présentait avec un aspect complètement lisse, tout à fait identique à celui de la peau de la paupière saine de de l'autre côté. Deux mois après la cicatrisation de cette première ulcération cancéreuse, la cicatrice correspondante se présentait encore avec le même aspect, mais 3-4 mm. en dehors de la cicatrisation primitive, deux nouvelles ulcérations s'étaient formées. Des ulcérations ont été cicatrisées aussi par l'application de l'insuline.

Aujourd'hui, six mois après cette nouvelle cicatrisation, toute la région primitivement lésée se maintient complètement cicatrisée (fig. 2).

Le deuxième cas se rapporte à un malade (inscription 5.386 de l'Institut portugais d'Oncologie) qui présentait le 23 avril 1931 un carcinome plano-cellulaire (analyse 2.444 de l'I.P.O.) ulcéré, de l'aile droite du nez, irrégulièrement circulaire, de 1 cm. 5 de diamètre, d'évolution très rapide. L'application locale d'insuline, le matin et le soir, a commencé le 3 mai 1931. Un mois et demi après le début de l'application, cette ulcération était complètement cicatrisée. Pendant l'application de l'insuline sur cette ulcération, de nouveaux ulcères s'étant rapidement formés en dehors de l'ulcère primitif, nous avons encore essayé sur ces nouvelles ulcérations la même application, ainsi que l'application de pommade d'insuline Fornet, qui nous a été aimablement offerte pour ces observations, par M. Fornet. Trois semaines plus tard, toutes les régions atteintes étaient cicatrisées. Le 25 août 1931, la cicatrisation se maintient encore parfaite.

Dans le dernier cas que nous rapportons maintenant, il s'agit d'un malade (inscription 5.958 de l'I.P.O.) qui présentait le 21 juillet 1931 un cancer baso-cellulaire (analyse de l'I.P.O.) de la peau de la commissure interne de l'œil gauche et de la peau voisine de la partie correspondante du nez (fig. 3), récidive d'un cancer opéré. Le malade a commencé l'application de la pommade à l'insuline Fornet le 26 juillet 1931. Vingt jours plus tard, la cicatrisation était complète et telle elle se maintient encore. La figure 4 montre l'aspect de la cicatrice dix jours après la fin de la cicatrisation.

Les résultats que nous venons de résumer nous semblent déjà intéressants, même au point de vue pratique, mais il est encore trop tôt pour parler de guérison des cancers ulcérés de la peau par l'application locale d'insuline.



FIGURE 1



FIGURE 2

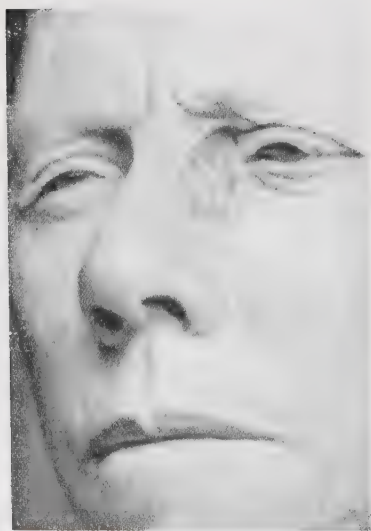


FIGURE 3

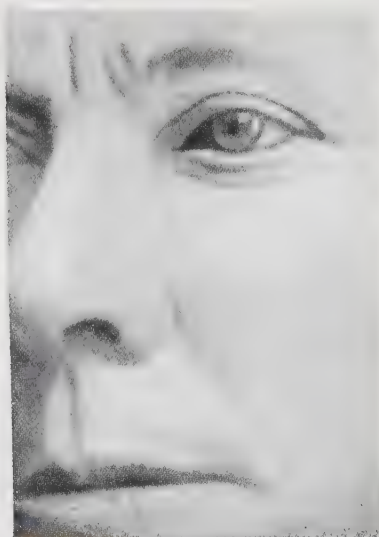


FIGURE 4

B) Action des rayons X après applications d'Insuline

Après avoir montré que l'insuline appliquée localement sur des cancers ulcérés de la peau, détermine la cicatrisation de l'ulcère néoplasique, Gomès Da Costa a publié en collaboration, avec F. Gentil, l'observation d'une malade atteinte d'un carcinome inopérable du sein, ulcéré avec lymphangite et nodules cutanés. Chez cette femme, l'emploi des rayons X après application locale de pommade à l'insuline deux fois par jour pendant plusieurs semaines, a déterminé une réaction très violente de la peau de la région et de la glande mammaire cancéreuse. Celle-ci s'est éliminée totalement sous forme d'escarre, bien que les doses de rayons X fussent assez faibles. L'auteur a interprété ce fait comme une radiosensibilisation du tissu néoplasique, provoquée par l'application locale et préalable d'insuline. Il entreprit alors une série d'expériences sur l'animal pour vérifier l'existence de cette radiosensibilisation et pour étudier les conditions qui en déterminent l'apparition ainsi que la possibilité de son application au traitement des carcinomes cutanés.

Cette étude expérimentale a été faite sur des lapins. Dans une première série d'expérience, on a épilé la peau de la région latérale et de la partie postérieure des cuisses des animaux sur une étendue de 6 cm. $\times$ 3 cm. Les animaux furent divisés en cinq lots. Chez les animaux du premier lot, on a frictionné la région épilée de l'une des cuisses avec la solution d'insuline Schering-Kahlbaum; la partie correspondante de l'autre cuisse a été frictionnée de la même façon, mais avec de l'eau. Les animaux du deuxième lot ont été frictionnés selon la même technique avec de la pommade à l'insuline Fornet, en conservant toujours l'autre cuisse comme témoin. Les animaux du troisième lot ont été frictionnés avec le solvant de l'insuline Schering-Kahlbaum, qui contient de l'acide chlorydrique, du dextrose et du trieresol. Les animaux du quatrième lot ont reçu une injection d'insuline à la dose quotidienne de 0,1 cc. Les cuisses ont été de même frictionnées avec de l'eau. Enfin, le cinquième lot a été conservé comme témoin. Un mois après le début de ces applications, on a soumis aux rayons X les cuisses des animaux dans les régions qui avaient été épilées. Nous avons essayé dans tous les cas des doses de rayons X différentes : 1.200, 1600, 2.400 et 3.200 r. C 80 kv 10 mA, distance du foyer-peau 30 mm., couche hémiréductrice 2 mm.; aluminium sans filtre, temps respectivement : 22, 30, 30, 45 minutes et 1 heure. Dans nos conditions d'expérience, les trois premières doses se sont montrées peu actives. Tout au plus a-t-on constaté, 6 à 8 jours après l'application des rayons X sur les épilations, des desquamations furfuracées, et des pigmentations toujours légères.

TABEAU N° I.

Lapins irradiés avec 1.200 r. (dans les conditions indiquées).

Nombre de jours depuis l'irradiation.	Lapins frictionnés avec insuline liquide Schering-Kahlbaum sur la cuisse droite pendant 30 jours.	Lapins frictionnés avec Pommade à l'insuline Fornet sur la cuisse droite pendant 20 jours.	Lapins injectés quotidiennement avec 0,1 cc. d'insuline Schering-Kahlbaum pendant 30 jours.
6-7	Début d'épilation, plus accentuée sur la cuisse droite.	Début d'épilation plus accentuée sur la cuisse droite.	Début d'épilation égale sur les deux cuisses.
13-15	Sur la cuisse droite complète épilation de toute la région irradiée, et desquamation en plaques larges. Sur la cuisse gauche, épilation incomplète desquamation - furfuracée.	Sur la cuisse droite desquamation presque complète de la partie irradiée et desquamation furfuracée. Sur la cuisse gauche, épilation un peu moins accentuée. Peau d'apparence normale.	Epilation presque complète sur les deux cuisses. Peau d'apparence normale.
21-23	Desquamation plus intense sur la cuisse gauche, apparition d'une légère desquamation furfuracée.	Epilation complète sur la cuisse droite et incomplète sur la cuisse gauche. Pigmentation accentuée à droite.	Début de desquamation furfuracée.
32-34	Même aspect.	Même aspect.	La desquamation disparaît. Le poil commence à repousser.
46-48	Peau normale. Le poil commence à repousser sur les deux cuisses.	Peau normale. Le poil commence à repousser sur les deux cuisses.	Poil pratiquement normal sur les deux cuisses.

Avec les doses de 1.600 et de 2.400 r., tous ces phénomènes ont été plus accentués aux pattes traitées par l'insuline, soit en solution, soit en pommade. En général, un mois après l'application des rayons X, le poil poussait de nouveau.

TABLEAU N° II

Lapins irradiés avec 1.600 r. (dans les conditions indiquées)

Nombre de jours depuis l'irradiation	Lapins frictionnés sur la cuisse droite avec l'Insuline Scheering-Kahlbaum durant 30 jours	Lapins frictionnés sur la cuisse droite avec la pommade à l'Insuline Fornet durant 28 jours.
4	Début d'épilation, plus accentuée sur la cuisse droite.	Début d'épilation, plus accentuée à droite.
10-11	Epilation beaucoup plus accentuée sur la cuisse droite que sur la cuisse gauche. Desquamation en larges plaques à droite et furfuracée à gauche.	Epilation complète et desquamation furfuracée à droite. Epilation incomplète sur la cuisse gauche ; peau d'aspect normal.
17	Epilation complète sur la zone irradiée de la cuisse droite, et incomplète sur la cuisse gauche.	Même aspect.
27-28	Le poil commence à pousser sur la zone irradiée de la cuisse gauche.	Même aspect.
34-35	Le poil commence à pousser sur la cuisse droite et continue à pousser sur la cuisse gauche.	Le poil commence à pousser sur les deux cuisses plus à gauche qu'à droite.
67-70	Poil normal sur la cuisse gauche, plus court sur la cuisse droite.	Poil normal sur les deux cuisses.

Avec les doses de 3.200 r., on a pu obtenir un commencement d'épilation cinq jours après l'application des rayons X, épilation toujours plus précoce et plus accentuée aux cuisses traitées par l'insuline. La desquamation survenait quelques jours après, et était suivie, en moyenne six à sept jours après, par une pigmentation. Dix-huit jours après l'application des rayons X à la dose de 3.200 r., on a observé des épidermites sur les pattes traitées par l'insuline; les pattes témoins ne montraient alors qu'une épilation et tout au plus une légère desquamation.

TABLEAU N° III

Lapins irradiés avec 3.200 r. (dans les conditions déjà indiquées)

Nombre de jours depuis l'irradiation	Lapins frictionnés avec de l'insuline cuisse droite, durant 60-70 jours.	Lapins frictionnés avec la pommade à l'insuline sur la cuisse droite durant 50 jours.	Lapins injectés avec l'insuline pendant 55-60 jours.
4-5	Début d'épilation sur la cuisse droite - pas d'altération sur la cuisse gauche.	Début d'épilation sur la cuisse droite - pas d'altération sur la cuisse gauche.	Pas d'altérations sur aucune des cuisses.
10-14	Epilation de toute la zone irradiée de la cuisse droite. Pas d'altérations sur la cuisse gauche.	Epilation de toute la zone irradiée de la cuisse droite, avec desquamation furfuracée. Cuisse gauche sans altération.	Début d'épilation aux deux cuisses.
15-16	Commencement d'épilation à gauche.	Début d'épidermite à droite ; début d'épilation à gauche.	Progrès de l'épilation sur les deux cuisses.
18-20	Desquamation en larges placards sur la cuisse droite, et début d'épidermite sur la cuisse gauche, épilation encore incomplète.	Augmentation de l'épidermite sur la cuisse droite. Epilation encore incomplète sur la cuisse gauche.	Légères traces d'épidermite sur les deux cuisses.
22-26	Accentuation de l'épidermite sur la cuisse droite. Epilation encore incomplète sur la cuisse gauche.	Epidermite plus accentuée sur la cuisse droite. Epilation complète et début d'épidermite sur la cuisse gauche.	Epidermite incomplète des deux côtés.
29-30	Epidermite des deux cuisses moins accentuée à droite, avec une certaine tendance à la cicatrisation.	Persistance de l'épidermite à droite avec tendance à la cicatrisation. L'épidermite s'accroît à gauche.	Cicatrisation de l'épidermite des deux côtés.
36	Cicatrisation presque complète à droite. A gauche, tendance à cicatrisation	Cicatrisation complète à droite. - A gauche, tendance à la cicatrisation.	La cicatrisation s'est encore accentuée.

TABLEAU N° IV

Lapins irradiés à 3.200 r. (dans les conditions déjà indiquées)

Nombre de jours depuis l'irradiation	Lapins témoins. Cuisses frictionnées avec de l'eau pendant 50 jours.	Lapins frictionnés sur la cuisse droite avec le solvant d'insuline 30 jours et sur la cuisse gauche avec de l'eau.	Lapins frictionnés sur la cuisse droite avec le solvant de l'insuline 50 jours et sur la cuisse gauche avec Insuline 38 jours.
4-5	Aucune altération.	Aucune altération.	Aucune altération.
10-14	Epilation sur les deux cuisses, sur les zones irradiées.	Epilation sur les deux cuisses, plus importante à droite, avec déjà une pigmentation.	Aucune altération.
15-16	Epilation plus importante et desquamation furfuracée sur les cuisses.	Même aspect.	Début d'épilation, sur la cuisse gauche. Pas encore d'altération à droite.
18-20	Epilation encore incomplète; quelques zones d'épidermite sur les deux cuisses.	Début d'épidermite des deux côtés.	Epilation de toute la zone irradiée sur la cuisse gauche avec épidermite. Pas d'altération à droite.
22-26	Epilation de toute la zone irradiée et accentuation de l'épidermite des deux côtés.	Epidermite nette des deux côtés.	Epidermite plus accentuée sur la cuisse gauche. Epilation de toute la région et début d'épidermite sur la cuisse droite.
29-32	Accentuation de l'épidermite des deux côtés - avec tendance à la cicatrisation.	Début de cicatrisation de l'épidermite, égale des deux côtés.	Epidermite des deux côtés mais plus accentuée à gauche. Déjà une certaine tendance à la cicatrisation.
36	Tendance accentuée à cicatrisation.	Tendance accentuée à la cicatrisation.	Tendance à la cicatrisation des deux côtés

Les pattes des lapins frictionnées avec le solvant de l'insuline ont parfois montré de l'épidermite, mais jamais avant 23 jours. Cette épidermite a cicatrisé spontanément en quelques jours.

En résumé, on peut dire que dans ces expériences, tous les phénomènes de réaction provoqués par l'application des rayons X à la patte traitée par l'insuline, soit en solution, soit en pommade, sont apparus plus précocement et ont été plus accentués.

Pour confirmer ces résultats, une autre série d'expériences a été faite avec des doses de rayons X de 3.200 et 4.000 r., les conditions d'irradiations étant les mêmes. Les conditions expérimentales ont encore été variées; par exemple, chaque animal d'un nouveau lot de lapins reçut aux deux pattes des frictions d'insuline et de solvant. Avec des doses de 4.000 r., il se produit déjà 4 jours après l'irradiation, des phénomènes d'épilation, de pigmentation, de desquamation, du côté traité par l'insuline.

En ce qui concerne l'application thérapeutique de ces faits, on peut donc déjà dire que la sensibilisation à l'action des rayons X, due à l'application locale d'insuline peut être utilisée en thérapeutique.

En résumé, Gomès Da Costa conclut de ses expériences :

1° que les rayons X aux doses de 1.200 et 1.600 r. provoquent sur la peau du lapin, des phénomènes d'épilation et de desquamation de l'épiderme;

2° qu'aux doses de 3.200 et 4.000 r., les rayons X provoquent chez les mêmes animaux des phénomènes d'épidermite avec mise à nu du derme, mais en général sans signe de dermite;

3° une application locale d'insuline en friction sur la peau normale du lapin après épilation, provoque une apparition plus précoce et plus intense des symptômes de réaction cutanée aux rayons X;

4° tous les symptômes de réaction cutanée aux rayons X disparaissent plus précocement et plus rapidement sur les cuisses frictionnées avec la pommade à l'insuline que sur la deuxième cuisse témoin;

5° les injections d'insuline aux doses ci-dessus ne paraissent pas sensibiliser la peau des lapins à l'action des rayons X.

C) Conclusions thérapeutiques

Gomès Da Costa s'appuyant sur ces expériences, en tira les conclusions thérapeutiques qu'il applique dans les observations suivantes :

OBSERVATION I. — R.C., homme de 48 ans. Apparition depuis six ans, sur la partie droite de la région frontale, d'un nodule induré, indolore, de la grosseur d'un grain de blé. La lésion a grandi et s'est ulcérée pour, au bout de deux ans, présenter une forme circulaire de 2 cm. 5 de diamètre.

Le malade a été opéré, mais la lésion a récidivé. A la date de l'observation, on note, dans la portion droite de la région frontale, une ulcération circulaire à bords réguliers, de 3 cm. de diamètre, à bords proéminents, durs, indolores; le fond en est granulé, infecté, saignant facilement au toucher. Une biopsie révéla l'existence d'un carcinôme baso-cellulaire.

Institution du traitement par rayons X (du 11 au 23 avril 1932), à la dose quotidienne de 100 r. (dose totale : 1.200 r.; durée : 1 heure 42 minutes; distance foyer-peau : 50 cm.; filtre : 1 mm.; voltage : 190 kv; int. 4 mA). Deux semaines plus tard, l'ulcération se présentait avec le même aspect qu'avant l'irradiation.

On fait alors une application locale d'insuline (Schering-Kahlbaum) en solution concentrée à 100 u. cl. pour 5 cc. La lésion commence à se dessécher et la cicatrisation commence à se faire, d'abord très lentement.

On fait alors une nouvelle série de rayons X (du 10 au 23 août) avec une même dose totale et dans les mêmes conditions d'irradiation.

Le 30 août, l'ulcération était cicatrisée et s'est maintenue telle jusqu'à maintenant (10 janvier 1933).

OBSERVATION II. — A.M.P., femme de 53 ans. Cette femme est venue pour la première fois consulter à l'Institut le 7 janvier 1929. Elle raconte que douze ans auparavant, il lui est apparu sur le côté gauche du nez, au niveau de la narine, une sorte de petite nodosité qui, six ans après, s'est ulcérée et a augmenté jusqu'à environ 1 pouce de diamètre. Une biopsie pratiquée alors révéla un carcinôme baso-cellulaire. La malade fut traitée aux rayons X, pendant une durée totale de trente heures d'application. Le 22 avril 1929, l'ulcération était cicatrisée et se maintint jusqu'en mars 1931, date de la récidive.

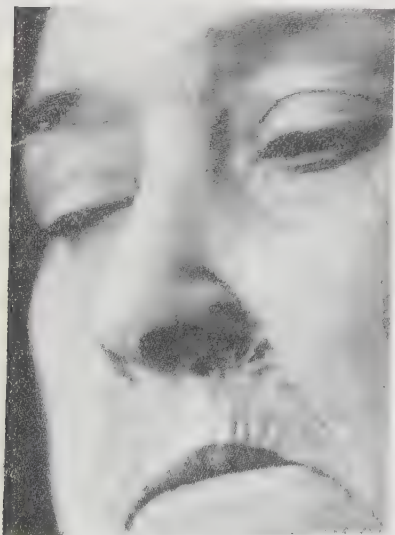


FIGURE 5



FIGURE 6

Le 9 mars 1932, la malade revint à la consultation de l'Institut; elle présentait une énorme ulcération qui envahissait la partie inférieure de l'aile gauche du nez avec destruction du bord inférieur et propagation à la région correspondante de la lèvre supérieure; bords décollés, durs, sanieux, saignant facilement au toucher.

On fit alors une application locale, une fois par jour, d'une solution d'insuline concentrée à 400 u. cl. pour 5 cc., pendant deux mois. Peu de jours après le début de l'application, l'ulcération se mit à saigner, mais une cicatrisation commença à se manifester assez lentement, et cette lenteur de cicatrisation s'est produite chaque fois que nous avons utilisé des concentrations d'insuline supérieures à 200 u.c. pour 5 cc.

La figure 5 montre l'aspect de la lésion au début du traitement par les rayons X, le 11 mai 1932 (600 r.; distance foyer-peau : 50 cm.; filtre : 1 mm.; voltage : 190 kv; intensité : 4 mA).

Le 11 juin (fig. 6), toute l'ulcération était cicatrisée, et cet état s'est maintenu jusqu'à ce jour (10 janvier 1933) sans aucun autre traitement. La petite masse apparente à la base de la narine est une masse sanguine coagulée, provoquée par un traumatisme accidentel.

OBSERVATION III. — M.D., femme de 60 à 65 ans. Depuis sept ans, présentait sur le dos du nez un paquet de vésicules indolores, ramifiées, qui s'est creusé sans s'agrandir depuis six mois. A cette période, une vésicule s'est transformée en ulcère qui a grandi rapidement, saigne facilement (fig. 7). La narine droite fut presque complètement détruite par une ulcération qui envahit le dos du nez à son tiers inférieur et attaqua même la paroi interne de la narine gauche, fond irrégulier, saignant au toucher, à bords décollés et indolores. Ganglions sous-maxillaires bilatéraux, plus nombreux à gauche (durs, mobiles, indolores, avec dégagement d'odeur d'acétone). Biopsie : carcinôme baso-cellulaire.

Cette malade reçut d'abord une série d'applications de rayons X à la dose quotidienne de 100 r. avec un total de 1.200 r. (voltage : 155 kv; intensité : 4 mA; filtre en 1 mm.; distance foyer-peau : 50 cm.). Ce traitement n'a pas modifié l'aspect de l'ulcère.

Avant l'application de l'insuline, on fit à la malade une application du liquide solvant de ce produit pendant deux semaines, sans modification de l'ulcère. L'application d'insuline deux fois par jour fut commencée le 22 janvier 1931.

Le 16 mars, la majeure partie de l'ulcération se présentait recouverte d'un épithélium se continuant directement avec celui de la peau normale des régions voisines, qui disparut après la cicatrisation du reste de l'ulcération de la muqueuse.

Cette observation montre que, dans certains cas, l'insuline peut déterminer la cicatrisation d'un ulcère néoplasique de la peau, même si ce traitement fait suite à un traitement inefficace par rayons X.

Nous devons signaler que quoique la cicatrisation externe provoquée par l'insuline se fût maintenue parfaite pendant treize mois, une ulcération néoplasique recouvrit ensuite la cicatrisation presque complètement. La malade abandonna tout traitement et, quand elle revint à l'Institut, la néoplasie s'était

propagée à la face interne de la muqueuse des fosses nasales. Comme il était impossible d'appliquer l'insuline localement et intérieurement sur cette ulcération néoplasique, la malade fut soumise à une application de rayons X à une dose totale de 1.800 r., dans les conditions déjà indiquées. La lésion cicatrisa complètement (fig. 8).

Il est intéressant de noter que la cicatrisation a débuté, comme nous avons pu le constater, le premier jour de l'irradiation, ce qui paraît démontrer que, quoique les applications d'insuline eussent été faites déjà depuis longtemps, il persistait un état de sensibilisation locale à l'action des rayons X provoquée par ce produit.



FIGURE 7

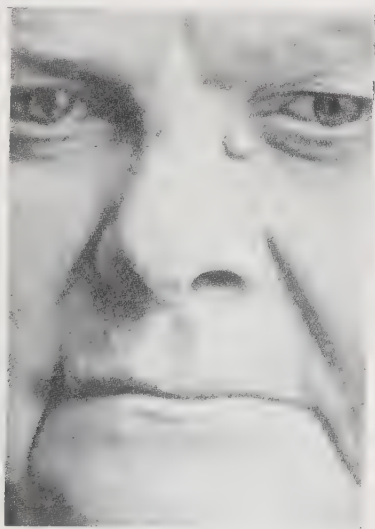


FIGURE 8

OBSERVATION IV. — M.E.B., femme de 52 ans. La malade vient pour la première fois à la consultation de l'Institut le 26 novembre 1928. Elle raconte qu'il y a six ans, elle a eu, sur la partie droite du nez, une petite écorchure qui, depuis peu de temps, s'est transformée en ulcération, celle-ci ayant ensuite augmenté progressivement de dimensions.

La malade présente effectivement, sur la partie droite du nez, une ulcération d'environ 1 cm. 5, arrondie, saignant très facilement et de bords un peu saillants. La biopsie montre un carcinôme baso-cellulaire.

On lui fit le traitement par les rayons X (filtre 1/2 mm. Pt. durée : 30 heures) ; la lésion se cicatrisa (fig. 9).

La femme vint consulter de nouveau le 4 octobre 1930, avec une récurrence, une nouvelle ulcération de 1 cm. 5 de diamètre, recouverte d'une croûte épaisse.

On lui fit une nouvelle série d'application de radium (filtre : 1/2 mm. Pt., durée 30 heures). La lésion cicatrisa de nouveau mais se reproduisit le 19 décembre 1931.

A cette date, la malade présentait, sur la partie droite du nez, une ulcération irrégulière, de forme triangulaire de 1 cm. de côté environ, légèrement saillante, saignant facilement.

L'application locale d'insuline en solution concentrée à 400 u.c. par 5 cc., préparée avec de l'insuline Schering-Kahlbaum, fut commencée le 15 janvier 1932.

Le 29 janvier, l'ulcération était complètement cicatrisée mais, sous la couche épithéliale: de néoformation de la cicatrice qui, chez cette malade, était très mince, se voyait parfaitement, par transparence, le tissu néoplasique du fond de l'ulcération primitive.

La lésion de cette malade resta cicatrisée jusqu'au début de mai, date à laquelle la cicatrice commença à s'ulcérer. On lui fit alors une application locale d'insuline (à la même concentration), et le 14 septembre, on lui fit un traitement par rayons X à la dose totale de 1.500 r. (en doses fractionnées de 100 r.; distance foyer-peau : 50 cm.; filtre : 1/2 mm. Cu; voltage : 155 kv; intensité : 4 mA).

Ayant ainsi réalisé une prolongation d'action de l'insuline et une augmentation de la dose des rayons X, l'ulcération s'est en partie cicatrisée.

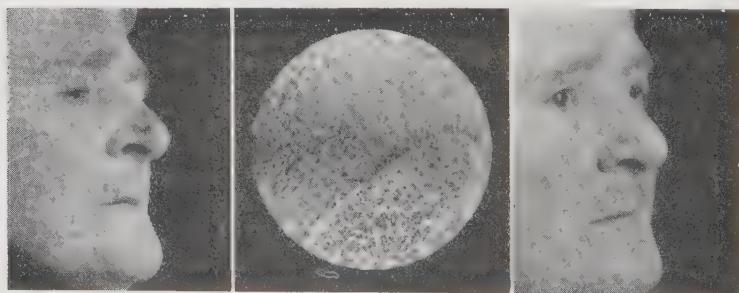


FIGURE 9

OBSERVATION V. — F.D., femme de 67 ans. La malade vint consulter pour la première fois à l'institut en 1928. Elle présentait alors un carcinôme baso-cellulaire de la face gauche du nez, presque à la pointe. On lui fit une application de radium (filtre 1/2 mm. Pt., durée 30 heures, mgh 394, med 3,9).

En mars 1929, la lésion était cicatrisée, mais elle se reproduisit le mois suivant. Nouvelle application de radium (filtre 1/2 mm. Pt., mgh 477,5, med. 3,58, durée 36 h. 30).

La lésion cicatrisa de nouveau, mais nouvelle récurrence en août. Une nouvelle application de radium (filtre 1 mm. Pt., mgh 399,60, med. 3, durée 20 h.) ne réussit pas à cicatriser la lésion.

En janvier 1930, la malade présente, dans la même région, une ulcération de 1 cm. 5 de diamètre, à bords irréguliers et couverte d'une croûte très adhérente. Nouvelle application de radium en mars 1930 (filtre 1/2 mm. Pt., mgh 399,60, med. 3, durée 20 heures). En mai, toute l'ulcération était de nouveau cicatrisée.

En septembre 1931, nouvelle apparition : ulcération irrégulièrement ovoïde de 4 à 5 mm. de longueur sur 3 mm. de hauteur, couverte d'une croûte irrégulière et saignant facilement au toucher, à bords durs.

La malade commence alors une application locale d'insuline Schering-Kahlbaum concentrée à 400 u.e.l. pour 5 cc., par périodes de deux mois avec intervalles d'un mois. L'ulcération ne cicatrise pas, continue à s'élargir, assez lentement, avec des saignements.

En septembre 1932, on note, presque à la pointe du nez, une ulcération ovoïde de 1 cm. de longueur sur 1/2 cm. de largeur. La malade est alors soumise à un traitement par les rayons X à la dose totale de 1.500 r. (dose quotidienne de 100 r.; distance foyer-peau : 50 cm.; filtre : 1/2 mm. Cu; voltage : 155 kv; intensité : 4 mA).

A la fin d'octobre, l'aspect de la lésion était absolument le même. Nouvelle application d'insuline, mais à la concentration de 100 u.e.l. pour 5 cc.

En décembre, l'aspect de la lésion était le même. Nouvelle application de rayons X, mais à une dose totale inférieure (environ 900 r.), dans les mêmes conditions d'irradiation. Cette application, avec une solution moins concentrée d'insuline et une dose plus faible de rayons X, contribua à cicatriser une partie de l'ulcération (fig. 10).

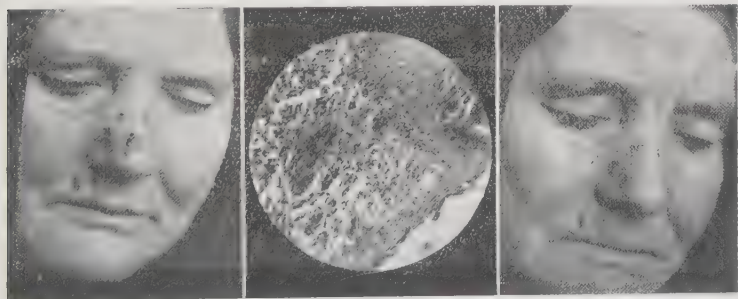


FIGURE 10

Cette observation montre bien la différence des résultats obtenus en employant des doses plus ou moins fortes d'insuline et de rayons X sur les cancers ulcérés de la peau. Nous continuons cette étude dont nous publierons plus tard les résultats définitifs. Nous pouvons provisoirement dire que l'insuline n'augmente pas l'action des radiations sur les néoplasies cutanées mais fait plutôt disparaître, comme nous le vîmes, la résistance du tissu néoplasique aux radiations.

Notre dernier cas corrobore cette opinion :

OBSERVATION VI. — J.N., femme de 53 ans. La malade vient pour la première fois à la consultation de l'Institut en mai 1932. Elle raconte que depuis quatre ans, il lui est apparu sur le versant gauche du nez, un petit nodule dur, indolore, proéminent, semblable à un grain de blé. Ce nodule s'est ensuite ulcéré progressivement, en formant une croûte facilement détachable.

Au jour de la consultation, l'on notait, sur le côté gauche du nez, une ulcération irrégulièrement circulaire, à bords proéminents, durs, indolore et saignant facilement au toucher. Une biopsie montra qu'il s'agissait d'un carcinôme plano-cellulaire.

Conformément aux travaux de Jesionnek et de Pappéiner, l'on fit d'abord à la malade une application d'une solution d'éosine à 1 % et, plus tard, conformément à notre hypothèse, une application d'une pommade mixte d'éosine et d'insuline aux doses respectives de 1 % et de 20 u.c. par gramme; cette pommade nous fut aimablement préparée pour ces études par le Docteur Fornet.

Quoique l'application de cette pommade fût continuée pendant deux mois, l'ulcération ne fut pas modifiée. Peut-être que l'éosine empêcha l'action cicatrisante de l'insuline.

La malade fut alors soumise à un traitement journalier de rayons ultra-violets (1-3 m., à la distance de 50 cm., pendant un mois). Les résultats obtenus furent nuls et plus tard, pour cicatrifier l'ulcération néoplasique dont, entre temps, les dimensions s'étaient beaucoup augmentées, nous avons fait une application de rayons X dans les mêmes conditions d'irradiation que précédemment, en deux séries, l'une de 1.500 r., l'autre de 1.800 r., avec, dans l'intervalle, applications de la pommade Fornet, ce qui amena la cicatrisation (fig. 11).

A remarquer que dans ce cas, nous avons été obligés d'employer des doses de rayons X supérieures à la dose limite de 1.200 r. que nous avons utilisée pour ces études.

Peut-être que dans ce cas, l'application préalable d'insuline-éosine, rayons ultra-violets, a gêné le pouvoir habituel d'action des rayons X avec application préalable d'insuline seule.

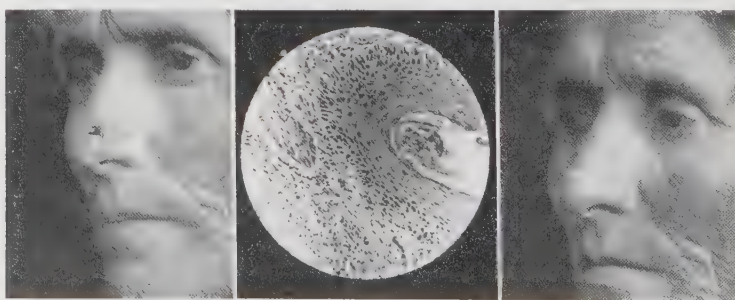


FIGURE 11

Quelques autres auteurs ont étudié le traitement des cancroïdes et des tumeurs soupçonnées de malignité de la peau, par de la pommade à l'insuline. Le Docteur Ernest Totzauer, de Stuttgart, a publié en 1933 une série d'observations démonstratives à ce sujet.

Après avoir pris connaissance des travaux du Professeur Gomès Da Costa sur la question, l'auteur se fit préparer par le Docteur Fornet, pour ses essais, de la pommade à l'insuline dosée à 5 unités par gramme. Il l'employa dans les cas suivants :

CAS N° III. — Femme d'environ 50 ans, à qui, deux ans auparavant, l'on avait enlevé le sein gauche parce que présentant des nodules cancéreux. Au cours de l'année précédente, il s'était formé dans l'importante cicatrice, de petits nodules qui s'étaient ulcérés sans tendance à la guérison. Par l'application régulière pendant trois semaines de la pommade à l'insuline préparée par le Docteur Fornet, ces ulcérations, d'un rouge intense et légèrement saignantes, disparurent complètement.

Deux mois plus tard, à d'autres points de la cicatrice, apparurent deux nouvelles ulcérations qui guérirent complètement, et plus vite que les précédentes, par l'emploi de la même pommade. Depuis, l'on ne nota aucune récurrence.

CAS N° IV. — Chez une femme de 70 ans, complètement aveugle, était apparue dix ans auparavant, sur la joue droite, une petite ulcération dont son médecin avait diagnostiqué la malignité. La malade avait toujours refusé toute intervention et l'ulcération avait constamment grandi, saignant au moindre contact. L'auteur fit des applications de pommade à l'insuline qui, en cinq mois, du 25 mars au 8 septembre 1933, amenèrent la formation d'une cicatrice souple et durable.

CAS N° V. — Le 19 juin 1933, un homme de 75 ans vint consulter pour une ulcération datant de longtemps sans qu'il en pût préciser le début. Cette ulcération siégeait à la partie gauche du nez. Elle avait environ 1 cm. 5 de diamètre et saignait au moindre contact. Totzauer traita la plaie pendant un mois avec de la pommade à l'insuline du Docteur Fornet, sans résultats considérables. Après un repos d'une semaine, il reprit le traitement avec la même pommade à l'insuline et, le 14 août 1933, le patient était complètement guéri avec une cicatrisation de bon aloi.

En ce qui concerne les plaies cancéroïdes, voici une observation qui nous fut aimablement communiquée par le Docteur Augé, de Lorient :

J'ai obtenu, en 1937, la cicatrisation d'une plaie cancéroïde de la lèvre supérieure chez une femme de 72 ans. Cette plaie, d'une largeur de 4 cm. environ, anfractueuse et toujours saignante, causait de vives douleurs à la malade; ces douleurs s'irradiaient dans la moitié gauche de la face et lui rendaient la vie intolérable.

Elle était en outre sujette à des hémorragies en nappe, assez fréquentes, relativement abondantes et parfois difficiles à arrêter.

L'affection datait de deux ans environ. J'eus l'heureuse idée, après lecture de la littérature relative au traitement des cancéroïdes de la face par l'insuline Fornet, d'utiliser ce produit à la fois sous forme de pommade et sous forme de pilules. Le résultat fut remarquable par sa rapidité et sa perfection.

J'eus l'occasion de revoir cette malade presque tous les jours. Elle est absolument guérie et il faut savoir qu'elle a été atteinte pour deviner la trace de cette affection terrible au point de vue social autant qu'au point de vue pathologique, cette malade étant en effet devenue un objet de répulsion pour tout son entourage.

Ce sont des résultats semblables qu'ont obtenus le Docteur Bayet, de Fouras et Pomerai, de Deauville, que nous remercions ici des renseignements qu'ils ont bien voulu nous communiquer.

Le Docteur Bayet, après avoir été opéré d'un épithélium de la face à l'Institut de Villejuif n'avait obtenu la cicatrisation de sa plaie qu'après des applications répétées de pommade à l'insuline.

Le Docteur Pomerai traitant un canéroïde du nez, avait l'intention d'y faire des applications de radium, ce que refusa son malade. Pomerai employa alors de la pommade à l'insuline qui fit disparaître la tumeur en une huitaine de jours.

Nous rappellerons pour terminer, la communication qui a été faite, avec photographies à l'appui, (fig. 12) par J. Cholewa, au Congrès des Radiologues Yougoslaves qui s'est tenu en 1935, à Belgrade.

Pour conclure ce chapitre, nous nous croyons fondés à écrire que la pommade à l'insuline, sans préjuger en rien de son mode d'action, ni de la durée de ses effets bienfaisants, améliore presque toujours et fait souvent même disparaître les canéroïdes de la face qui font place à des cicatrices roses, souples et de bon aloi.

Nous n'avons pas encore un recul de temps suffisant pour pouvoir porter un jugement définitif, mais les résultats dès à présent obtenus, sont hautement encourageants.



FIGURE 12

CONCLUSIONS

Nous venons de passer en revue une littérature riche en documents, montrant la large efficacité de l'insuline en pommade, à condition que celle-ci soit d'un taux élevé.

Nous avons vu que son emploi systématique produisait aussi bien un abaissement sensible de la glycémie qu'une diminution et même la disparition du sucre urinaire chez quelques diabétiques (travaux du Professeur Legrand, de Lille).

Nous avons également montré que l'emploi local de pommade à l'insuline guérissait radicalement les ulcères variqueux dans la presque totalité des cas traités, et qu'il en était de même pour nombre de plaies torpides ou atones.

Enfin, nous avons exposé les travaux du Professeur portugais, Gomès Da Costa, qui utilisa de la pommade à l'insuline pour obtenir la cicatrisation et le blanchiment (nous ne parlons pas de guérison) de cancers cutanés de la peau, particulièrement de ceux de la face.

Les deux seules conditions suffisantes et nécessaires pour obtenir ces résultats si encourageants, sont : l'emploi d'une pommade très riche en insuline et une longue patience pouvant s'étendre à des mois. Les frictions d'insuline ont leur délai d'efficacité après celui de l'insuline injectée et après celui de l'insuline orale, qui elle, c'est connu, n'agit ni instantanément, ni après quelques heures, mais seulement après plusieurs jours.

Vu : le Président de la thèse,

M. LOEPER.

Vu : le Doyen,

TIFFENEAU.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

A

- ADLERSBERG et PERUTZ. — Zur Frage der Beeinflussung des Regenerationsfähigkeit der Haut durch lokale Insulin Application (*Dermat. Wochen* 85 - 1167 (1927).
- Beeinflussung der Regenerationsfähigkeit der Haut durch lokale Applikation von Insulin - (*Klin. Wochenschr.* 6 : 108 - 110 - 15 janvier 1927).
- ALTSCHUL (W.) et SCHILLER (V.). — Verhütung des Röntgenkaters durch Insulin - *Medizinische Klinik* - Tome XXX, n° 44 - 2 novembre 1934 (Insuline en injection une heure avant l'irradiation).
- AMBARD et SCHMID. — Ulcères de jambes guéris par l'insuline-Réflexions. *Bulletin de la Société Française de Dermatologie*, 1925, n° 3 - 18 janvier, p. 55.
- ASCHEN et MILLS. — L'insuline par le rectum (*Amer. Journal Phys.*, Juillet 1923.)
- AUBERTIN. — L'Insulinothérapie en dehors du diabète. (XXI^e Congrès de Médecine, 1930. (Masson Edit.).

B.

- BANTING et BEST. — *Journ. of Laborat. and Clin. Med.*, 7, 1921-1922, 464-472.
- BARRAL (P.). — L'Insuline, facteur de cicatrisation. (*Paris Médical* 2 : 28-32, 7 juillet 1934).
- BARRALT (R.). — La insulinoterapia y el atannoxyl en el eczema. (*Semana med.* 1926, t. 33, p. 723).
- A proposito de la insulinoterapia en el eczema (*Semana med.* I : 932-14 avril 1927).
- BARTHE. — Traitement de l'eczéma par l'insuline. (*Northwest Medic.*, juin 1924, p. 255).
- BENE (I.). — L'Insulina nella pratica dermatologia (*Lijzcnick Vjesnik* - n° 2, 1929).
- BENN (E.). — *The Lancet*, 4-2-1932.
- BERNARD (Claude). — Introduction à l'étude de la Médecine expérimentale. (Paris 1865, 1^e partie, chapitre II. Delagrave, Edit.).
- BLASI (C.). — Glycémie et Cholestérinémie dans le psoriasis et traitement insulinique. (XXIII^e Réunion de la Société Italienne de Dermatologie et Syph. Rome, 16-17 décembre 1926).
- Glicemia colesterinemia nella psoriasi e cura insulinica. (Osservazioni cliniche e ricerche sperimentali) (*Gior. ital. di dermat. e sifil.* 68 : 681-704, mai 1927).
- BLUM (L.). — (*C.R. Acad. des Sciences*, 31 mars 1924 - *C. R. Soc. Biol.* 1924 p. 190).

BOYER (G.) - AMBARD (L.) - SCHMID (F.). — Deux cas d'artérite améliorés par l'insuline (*Bulletin et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux*, 22 octobre 1925, tome L., n° 31).

BOYER (G.). — *Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 22 octobre 1926.

BRITISH MEDICAL JOURNAL. — 8 janvier 1938. — Insul. in the local treatment of persistent ulcus cutaneous conditions.

BRUGER (M.) et FLEXNER (J.). — Integrity of skin in relation to cutaneous absorption of insulin. (*Proc. soc. Exper Biol et méde.*, 35°, 429-432, décembre 1936).

BULLETIN MEDICAL. — 1^{er} mars 1930. — Du pansement insuliné sucré dans le traitement des plaies atones et des ulcères - Jacques Louvel (de Bagnolles-de-l'Orne) inspiré des travaux du service du Dr. Chevrier, à Paris.

C.

CARNOT. — Opothérapie, Paris 1910, p. 195 in «traité de médecine et de thérapeutique».

CHABANIER, LUMIERE et LEBERT. — Action de l'Insuline sur les plaies atones. (*Académie de Médecine*, 18 juillet 1925).

— L'Insuline dans le traitement des ulcères. (*Bull. Acad. Méd. de Paris*, 1925, p. 782).

CHABANIER, LOBO-O'NEILL, LEBERT. — *La Vie Médicale* 10, 1929, 521-523.

CHAUFFARD (A.) - GRIGAUD (A.). — Sur un cas de rétinite diabétique pure très améliorée par l'insuline. (*C.R. Soc. Biol.* 1925, T. XCIII, p. 1356).

CHEVALLIER (P.). — Traitement des urticaires graves par l'insuline. (*Bulletin de la Société Française de dermat. syph.* 41 : 1735-1736, novembre 1934).

— Traitement des urticaires graves par l'insuline. (*Paris Médical* I : 54-55, 16 janvier 1932).

CHOLEWA. — C.R. du 2^e Congrès des Radiologues Yougoslaves, Belgrade 1935, 18-20 mai.

CHRISTENSEN (E.). — *Münsch. Med. Woch.* 75, 1883-1928.

D. — E.

DARNET (J.J.). — La insulina en dermatologia. (*Semana med.* I : 819-824, 31 mars 1927).

DEL CAMPO. — Ulcères variqueux de la jambe modifiés par l'insuline. (*Revista Medic. de Malaga*, n° 25, octobre 1926, pp. 662-663).

— Ulcères variqueux de la jambe modifiées par l'insuline. (*Bruxelles Médical*, 1927, p. 836).

DELREZ. — *Le Scalpel*, 85^e anniversaire, n° 43, 22-10-1932, p. 1281.

DESSYLIA. — La terapia insulinica nell' eritrodermia desquamativa dei lattanti con grave atrofia. (*Riv. di clin. Pedist.* 26 : 583-604, août 1928).

DEVOTO (A.). — Risulta della cura insulinica in alcune dermatosi. (*Gior. ital. di dermat. e sif.* (supp. fasc. I) I - 24-25, 1931.

F.

FALTA. — *W. Klinisch Wochenschrift* : 38-737, 1925.

FAURE-BEAULIEU et DAVID. — *Journal d'Organothérapie*, 1924, p. 174.

— L'Insuline dans le traitement des ulcères de jambe. (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, 1925, 12 juin, p. 892.

FERROUD. — Société de Dermatologie de Bruxelles-Ixelles : 14 février 1925, (Traitement d'ulcères par injections-compresse-pommade).

- FORNET (W.). — L'insuline par voie buccale. (*Wien. Klin. Wochensc.* 1926, 39, p. 1109).
 — L'Insuline inconnue. Munich 1929.
 FREUD (P.). — *Wien Med. Woch.* : 79, 1929, 1171-1175.

G.

- GANSSLEN. — L'inhalation d'insuline (*Klin. Wochensc.*, 8 janvier 1925).
 GATE. — Remarques sur le traitement des ulcères de jambe par l'insuline à propos de dix-neuf cas. (*Journal de Médecine de Paris*, n° 17, 24 avril 1930).
 GATE et BARRAL. — Remarques sur le traitement des ulcères de jambe par l'insuline à propos de 19 cas. (*La Presse Médicale*, 1^{re} février 1930, n° 10).
 — Remarques sur le traitement des ulcères de jambe, à propos de 19 cas (*Lyon Médical*, n° 16, février 1930).
 — Ulcères de jambe et insuline. (*Ann. de Dermatol. et syphil.*, 1931, T. II, pp. 665-683).
 GENTIL et GOMES DA COSTA. — C.R. Société Biologie 1932, p. 541-542.
 GHESQUIER (G.). — L'insuline par la voie percutanée. (*Thèse Lille* 1928).
 GLEY. — Sur la sécrétion interne du pancréas et son utilisation thérapeutique (*C. R. Soc. Bio.* 1922, t. 87, p. 1322).
 GOMES DA COSTA. — *Presse Médicale*, 21-10-1931, p. 1544-1543.
 — Insuline et cancer cutané. (*C. R. Soc. Biol.* 1931, t. CVII, p. 85)
 — Travaux de Laboratoire (*Lisboa Medica*, 1932).
 — Titres et Travaux scientifiques (*Lisbonne* 1933).
 GOMES DA COSTA et BENARD GUEDES. — *C. R. Société Biologie* 1932, pp. 1051-1053.
 — *Jornadas Medicas Galejas III - Lugo* 1933).
 GOMES DA COSTA et BENARD GUEDES. — Sensibilisation du tissu néoplasique à l'action des rayons X par l'application préalable d'Insuline. (*Lisboa Medica*, vol. IX, p. 167 - novembre 1932).
 — Association Insuline-Rayons X dans le traitement des cancers ulcérés de la peau. (*Bull. de la Société Portugaise de Radiologie Médicale, Lisbonne* 1933).
 GREVENSTUCK. — (d'Amsterdam). — *Med. Klin. W.*, n° 28, 1924.

H. — I.

- HEDEN (K.) (de Stockholm). — *Munchener Mediz Wochen*, 17-6-1933, pp. 916-917.
 HEDWAL (E.). — Essais thérapeutiques avec l'insuline en émulsion huileuse. (*Acta Med. Scand.* 1925, p. 334).
 HERMANN (S.). — Aufnahme und schicksal des auf die lebende Haut applizierten Insulins. (*Arch. f. exper. Path. u. Pharmacol.* 179-529).
 HERMAN (S.) et KASSOWITZ (H.). — Aufnahme und schicksal des auf die lebende Haut applizierten Insulins. (*Arch. f. exper. Path. u. pharmacol.*, 179, 524, 528, 1935).
 HEUBNER (W.). — L'insuline en inhalation (*Klin. Wochensc.*, 16 décembre 1924).
 HUANG. — *Arch. f. Klin. Chir.* 166-3-1931.
 HORMONE. — Vol. I, n° 6. — Octobre 1932. Au sujet de quelques indications de l'Insuline en dehors du diabète.

J. — K.

- JOSLIN (E. P.). — Insulin applications (*J.A.M.A.* 105, 359-368, 3 aug. 1935).
 KAUSCH. — *Pharmaz. Centralblatt Deutschlands* 76-717 (1935) C. (1936) I 2580.
 Revue concernant l'application de l'Insuline ailleurs que dans le diabète.

KLAFTEN (E.). — *Ars Medici* 1935.

— Ueber fluor und erosions-behandlung durch vaginale insulinapplikation. (*Med. Klin.* 30-571-573, 27 avril 1934).

KLEEFELD. — (Soc. d'Opht. belge 28 avril 1929). Ulcères de la cornée, traités par la pommade à l'Insuline.

L.

LAQUEUR et GREVENSTUCK. — (*Klin. Wochensch* 1924).

LAURITZEN (M.) (de Copenhague). — *Klin. Wochenschrift* IV., 24-12-1925, p. 2494.

LEFEVRE. — L'insulinothérapie dans les ulcères de jambe. (*Thèse de Lyon*, 1930-1931).

LEGRAND (R.). — *Presse Médicale* 1929, p. 42.

LEVAY (M.). — Insulin in der Wunderhandlung ; Wien - Kl. Woche n° 11 - 20 mars 1930. — Insuline en pansement humide diluée de 20 à 50 fois - ulcères variqueux et plaies traumatiques.

— Insuline in treatment of injuries of skin. (*Orvosi hétil.* 74 : 358-360 - 19 avril 1930).

LEVY-FRANKEL, INSTER et LACROIX. — Traitement du rhumatisme chronique déformant par l'insuline. (*Soc. Thérap. Paris*, 10 décembre 1924).

LOEPER (M.), LEMAITRE (A.) et RAVIER. — J. Soc. Méd. Hôpitaux v., 20 juin 1928.

LOUVEL (J.). — Du pansement insuliné sucré dans le traitement des plaies atones et des ulcères. (*L'année Médicale de Caen et de Basse-Normandie*, n° 4, avril 1930, p. 1).

LUMIERE (F.). — Applications Générales et Locales de l'Insuline en chirurgie. (*Thèse*, Paris, 1926).

M.

MACLEOD. — The Source of Insulin (*The Journal of Metabol, research*, août 1922, vol. 2).

MAJOR (R. H.). — Insulin absorption from applications to skin. (*Proc. soc. exper. Biol. et med.* 34 : 775-778 juin 1936).

MAJOR (R.H.-DELP. (M.). — Cutaneous absorption of insulin. (*Proc. soc. exper. Biol. et Med.* 37-338-340, novembre 1937).

MALANUD (T.). — La insulina en algunas eritrodermias por salvarsan y mercurio — La insulina en el tratamiento de la urticaria - *Prensa med. argent.* 17 : 1176-1178 ' 20 janvier 1930
(*Prensa med. argent.* 17 : 1118-1122, 10 janvier 1931.)

— El prurito de los ictericos no es de origen colalico. (*Prensa. med. argent.* 17 : 1234-1236, 30 janvier 1931).

MATERI. — A propos du traitement de l'eczéma par l'insuline. (*La Tunisie médicale*, août, septembre 1930, p. 270).

MAURIAC (P.) et GANDY (A.). — De l'administration de l'insuline par voie intratrachéale (*C.R. Soc. Biol.* 1925, t. XCIII, p. 1524).

— L'insuline par la voie intratrachéale. (*C. R. Soc. Biol.* 1925, p. 1524).

MENDEL, WITTGENSTEIN et WOLFENSTEIN. — Administration perlinguale de l'insuline. (*Klin. Wochensch* 1924).

MICHAELIS (O.). — Influence spécialement remarquable de l'insuline dans un cas de sclérodémie totale. (*Journal des Praticiens*, n° 13, 30 mars 1929, p. 750).

MILIAN (G.). — Le traitement des radiodermites constituées. (*Congrès de thérapeutique*, 25-10-1933).

N. — O.

- NARDUCCI (F.). — Osservazioni sui rapporti fra glicemia e dermatosi e sul trattamento insulinico nella dermatosi. (*Gior. ital. di dermat. e sifil.* 70 : 857-871, août 1928).
- NEUMARK (S.). — Insulin treatment of certain skin sores. (*Polska gaz. lek.* 6 : 542-545, 3 juillet 1927).
- NEUMARK, LAFERRERE, CASASESCU, GEORGESCU, DEL CAMPO ET BLASCO GARCIA. — Ulcères Insul. I et Pt.
- NITZESCU. — L'injection d'insuline dans le liquide céphalo-rachidien. (*C.R. Soc. Biol.* 1925, t. XCH, p. 1459)
- NOBL (G.). — Traitement conservatoire des ulcères. Urban et Schwarzenberg, Vienne 1932, p. 102.

P. — Q.

- PAGNIEZ. — L'insuline par la voie buccale. (*Les Sciences Médicales*, Paris 1924).
- PARKS (R. A.). — Pruritus treatment per insulin. (*J. Missouri M. A.* 26 : 24, janvier 1929).
- PAUTRIER AMBARD, SCHMIDT et LEVY. — Ulcère de jambe guéri par l'insuline chez une hyperglycémique sans glycosurie et ulcère de jambe guéri par l'insuline, chez une malade à glycémie normale. (*Bull. de la Société Française de Dermatol.* 1925, n° 3, 18 janvier, p. 52).
- Ulcération atone guérie par l'insuline chez une malade à glycémie normale. (*Bull. Soc. Franç. de Dermatol.* 1925, n° 4, 8 mars, p. 73).
- PAUTRIER, AMBARD et SCHMID. — Ulcère de jambe chez des malades non glycém. guéris par l'insuline en pommade. (*Bull. Dermat. et Syphil.*, 16 mai 1926).
- PAUTRIER et LEVY. — Ulcère de jambe guéri par l'insuline chez un malade hyperglycémique sans glycosurie et ulcère de jambe guéri par l'insuline chez un malade à glycémie normale. (Réunion dermat. Strasbourg, janvier 1925).
- PAUTRIER et Mlle ULIMO. — Vastes ulcères de jambe datant de 14 ans et guéris en 29 jours par la pommade à l'insuline. (Réunion dermat. Strasbourg, 13 novembre 1927, pp. 826-827).
- Cahiers de la Soc. de Dermatologie, Strasbourg, mai 1928.
- PECH. — Société des Sciences médicales et biologiques de Montpellier, séance du 8-2-1929.
- PERUTZ. — Wiener Klin. Wochenf., n° 13-15-16, 1926.
- PESSANO (J. -E.). — Prurits vulvar desesperaten con ideas de suicidis. Curacion por la insulina. (*Semana med. I.* : 441-442, 13 février 1930).
- PICARD. — *Deutsche Mediz. Wochensch.* 1927.
- QUISERNE (P.). — A propos du traitement des ulcères variqueux. La médication pancréatique. Son action locale et générale. (*La Vie Méd.*, 10 juin 1930).

R. — S.

- RAVAUT, BITH et DUCOURTIOUX. — Action de l'insuline sur l'évolution du psoriasis. (*Soc. Franç. Dermatol. et Syph.* 11 juin 1925).
- *Presse Médicale* 1925, p. 894.
- ROBATSCHKEK. — Médic. Klin. W., n° 7, 1925.
- RUEDA. — *Semana Medica* 1934, p. 1190.
- SANTAMARIA (A.), QUARANTA (J. N.) et GAIBISSO (O. F.). — Contribucion al tratamiento de las ulceraciones de la piel por la insulina. (*Semana med. I.* 626-628, 20 février 1936).
- SPILLMANN. — *Semaine Médicale*, 16-18-96, p. 338.
- STEFANOFF (A.). — Munich, *Mediz. Wochon*, 74-1927, p. 1879.

TELFER. — *British Med. Journ.* 1923, p. 715.

THAIS (G.). — Etude de l'efficacité de l'Insuline par la voie digestive. (*Thèse, Paris* 1937).

THRONE (B.) et MYERS (C. N.). — Varicose eczéma and ulcer biochemical study with remarks on insulin traitement. (*Urol. et Cunta, Rev.* 40, 322, 333, May 1936).

TOTZAUER (E.). — *Biologische Heilkunst*, livre 14, 1933, n° 39, p. 613.

UNION MEDICALE DU CANADA. — N° 1, page 18, janvier 1938. Contributions au problème des lipodystrophies insuliniées.

V.

VAN ERP. — *Le Scalpel*, février 1934.

VOGT (E.). — *Med. Klin.*, 22, 1926, n° 26.

— *Med. Klin.*, 25, 1929, 1163-1164.

— *Med. Mitteil* 1, 1929, 50.

— *Medizinische Klinisch*, Vienne, n° 29, juin 1928.

— *Medizinische Klinisch*, n° 25, juin 1928.

— *Med. Mitteilungen* 1929, cahier 2, p. 47.

VON HALASZ (G.). — Insulin therapy of furunculosis. (*Orvosi hetil.* 76 : 304-306, 9 avril 1932).

W. — X.

WAHL (E. F.). — Sclerodermia, insulin therapy ; Case reported. (*J.M A Georgia*: 19 285-287, juillet 1930)

WALLGREN — Upsala Kakareforenings Forhandlingar : 15-1-1924, p 57

— Munchener Mediz Wochensel vol LXXI

— (de Gotenburg, Suède) — *Munchener Mediz Woch*, vol LX, 4-1-1924, p 10

WEDEL (O) et BRANDL — Insuline therapy of grave cuticulaire (*Uges k f laeger* 95 : 590, May 18, 1933)

Y — Z

YMAZ (I) — Algunas aplicaciones locales de la insulina. (*Rev. Asoc. med. argent.* 48: 1481-1483, décembre 1934).
